

(11) Número de Publicação: **PT 2773638 E**

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(51) Classificação Internacional:

**C07D 471/04** (2015.01) **C07D 471/14** (2015.01)  
**C07D 487/04** (2015.01) **C07D 495/04** (2015.01)  
**C07D 519/00** (2015.01) **A61K 31/4985**  
(2015.01)  
**C07D 487/14** (2015.01) **A61K 31/381** (2015.01)  
**A61K 31/4353** (2015.01) **A61P 35/00**  
(2015.01)  
**A61P 37/00** (2015.01)

(22) Data de pedido: **2012.11.02**

(30) Prioridade(s): **2011.11.03 US**  
**201161555393 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.09.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.10.07**  
**007/2016**

(73) Titular(es):

**F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**  
**GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH**

(72) Inventor(es):

**BINQING WEI US**  
**JAMES JOHN CRAWFORD US**  
**DANIEL FRED ORTWINE US**  
**WENDY B. YOUNG US**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**  
**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE HETEROARIL-PIRIDONA E AZA-PIRIDONA COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DE BTK**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO COMPOSTOS DE HÉTEROARIL- PIRIDONA E AZA-PIRIDONA DE FÓRMULA I, EM QUE UM OU DOIS DE X1, X2 E X3 REPRESENTAM N E INCLUI OS SEUS ESTEREOISÓMEROS, TAUTÓMEROS E SAIS, ACEITÁVEIS SOB O PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO, ÚTEIS PARA A INIBIÇÃO DA CINASE BTK E PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS IMUNITÁRIOS, TAIS COMO INFLAMAÇÃO MEDIADA PELA CINASE BTK. TEM TAMBÉM POR OBJETO PROCESSOS PARA A UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA I, IN VITRO, IN SITU E IN VIVO, PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DESSES DISTÚRBIOS EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS OU ESTADOS CLÍNICOS PATOLÓGICOS ASSOCIADOS.

## DESCRIÇÃO

### COMPOSTOS DE HETEROARIL-PIRIDONA E AZA-PIRIDONA COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DE BTK

#### DOMÍNIO DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção tem por objeto, de uma forma geral, compostos para o tratamento de distúrbios mediados pela tirosina-cinase de Bruton (BTK), incluindo inflamação, doenças imunológicas e cancro e, mais especificamente, compostos que inibem a atividade de Btk. A presente invenção também tem por objeto compostos para o diagnóstico ou tratamento de células de mamífero ou estados clínicos patológicos associados *in vitro*, *in situ* e *in vivo*.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas-cinases, a maior família de enzimas humanas, engloba mais de 500 proteínas. A tirosina-cinase de Bruton (Btk) é um elemento da família Tec das tirosina-cinases e é um regulador do desenvolvimento precoce de células B, assim como, da ativação, sinalização e sobrevivência de células B maduras.

A sinalização de células B através do recetor de células B (RCB) pode levar a uma vasta gama de resultados biológicos que, por sua vez, dependem do estágio de desenvolvimento das células B. A magnitude e a duração dos sinais de RCB deve ser regulada de uma forma precisa. A sinalização aberrante mediada pelo RCB pode causar uma ativação desregulada das células B e/ou a formação de autoanticorpos patogénicos, que levam a várias doenças autoimunes e/ou inflamatórias. A

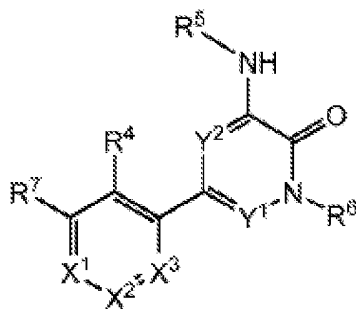
mutação de Btk em seres humanos resulta em agamaglobulinemia ligada a X (ALX). Esta doença está associada com uma maturação anormal das células B, a uma produção diminuída da imunoglobulina, a respostas imunitárias independentes das células T comprometidas e a uma marcada atuação do sinal sustentado de cálcio após a estimulação do RCB. Já foi estabelecida a evidência do papel de Btk em distúrbios alérgicos e/ou doenças autoimunes e/ou doenças inflamatórias em modelos de murganhos deficientes em Btk. Por exemplo, em modelos-padrão pré-clínicos de murino de lúpus eritematoso sistêmico (LES), a deficiência em Btk tem demonstrado que resulta numa marcada melhoria da progressão da doença. Além disso, os murganhos deficientes em Btk podem também ser resistentes ao desenvolvimento de artrite induzida por colagénio e podem ser menos suscetíveis a artrite induzida por *Staphylococcus*. Há um grande corpo de evidências que suporta o papel das células B e o sistema imunitário humoral na patogênese de doenças autoimunes e/ou inflamatórias. As terapêuticas à base de proteínas (tais como rituxan) desenvolvidas para depletar as células B, representam uma abordagem ao tratamento de um certo número de doenças autoimunes e/ou inflamatórias. Por causa do papel das Btk na ativação de células B, os inibidores de Btk podem ser úteis como inibidores de atividade patogénica mediada por células B (tal como a produção de autoanticorpos). A Btk também é expressa em osteoclastos, mastócitos e monócitos e tem demonstrado ser importante para a função destas células. Por exemplo, a deficiência em Btk em murganhos está associada com uma ativação deficiente de mastócitos mediada por IgE (uma diminuição marcada da libertação de FNT-alfa e de outras citocinas inflamatórias) e a deficiência em Btk em seres humanos está associada a uma produção muito reduzida de FNT-alfa por meio de monócitos ativados.

Assim, a inibição da atividade de Btk pode ser útil para o tratamento de distúrbios alérgicos e/ou autoimunes e/ou doenças inflamatórias, tais como: LES, artrite reumatóide, vasculidite múltipla, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinite alérgica e asma (Di Paolo et al., (2011) Nature Chem. Biol. 7(1): 41-50; Liu et al., (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1): 154-163). Além disso, a Btk tem sido referida por desempenhar um papel na apoptose; assim, a inibição da atividade de Btk pode ser útil para o cancro, assim como, para o tratamento de linfoma de células B, leucemia e outras condições malignas hematológicas. Além disso, dado o papel de Btk na função dos osteoclastos, a inibição da atividade de Btk pode ser útil para o tratamento de distúrbios ósseos, tais como osteoporose. Têm sido referidos inibidores específicos de Btk (Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849; patentes US 7884108, WO 2010/056875; WO2010100070; US 7405295; US 7393848; WO 2006/053121; US 7947835; US 2008/0139557; US 7838523; US 2008/0125417; US 2011/0118233; PCT/US2011/050034 "PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", registado em 31 de Agosto de 2011; PCT/US2011/050013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", registado em 31 de Agosto de 2011; US Ser. Nº. 13/102720 "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", registado em 6 de Maio de 2011).

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objeto, de uma forma geral, os compostos de fórmula I, heteroaril-piridona e aza-piridona com atividade de regulação da tirosina-cinase de Bruton (Btk).

Os compostos de fórmula I têm as seguintes estruturas:



incluindo os seus estereoisómeros, tautómeros ou sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A seguir definem-se os vários substituintes.

Um dos aspetos da presente invenção é uma composição farmacêutica que contém um composto de fórmula I e um veículo, agente de deslizamento, diluente ou excipiente, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A composição farmacêutica pode ainda conter um segundo agente terapêutico.

Outro aspeto da presente invenção consiste num processo para preparar uma composição farmacêutica que contém uma combinação de um composto de fórmula I com um veículo, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção inclui compostos (I) para serem utilizados num processo de tratamento de uma doença ou de um distúrbio, processo esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula I, a um doente com uma doença ou um distúrbio selecionado entre distúrbios imunitários, cancro, doenças cardiovasculares, infeção viral, inflamação, distúrbios do metabolismo/função endócrina e distúrbios neurológicos e mediada por tirosina-cinase de Bruton.

A presente invenção inclui um estojo para o tratamento de um estado clínico mediado por tirosina-cinase de Bruton

que contém: a) uma primeira composição farmacêutica que contém um composto de fórmula I; e b) instruções para a sua utilização.

A presente invenção inclui um composto de fórmula I para ser utilizado como um medicamento e para ser utilizado no tratamento de uma doença ou de um distúrbio selecionado entre distúrbios imunitários, cancro, doenças cardiovasculares, infecção viral, inflamação, distúrbios do metabolismo/função endócrina e distúrbios neurológicos e mediada por tirosina-cinase de Bruton.

A presente invenção inclui a utilização de um composto de fórmula I no fabrico de um medicamento para o tratamento de distúrbios imunitários, cancro, doenças cardiovasculares, infecção viral, inflamação, distúrbios do metabolismo/função endócrina e distúrbios neurológicos e em que o medicamento medeia a tirosina-cinase de Bruton.

A presente invenção inclui processos para a preparação de um composto de fórmula I.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra a preparação de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101** a partir de 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-il)etanona **101a**.

A figura 2 mostra a preparação de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102** a partir

de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a**.

A figura 3 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **103** a partir de 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a**.

A figura 4 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104** a partir de 4-bromo-2-cloronicotinaldeído **104a**.

A figura 5 mostra a preparação de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105** a partir de *N*-metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida **105a**.

A figura 6 mostra a preparação de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **106** a partir de 3,3-dimetilciclopentanona **106a**.

A figura 7 mostra a preparação de 10-[4-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107** a partir de 3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de (E)-etilo **107a**.

A figura 8 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-

4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108** a partir de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridino-3-carbaldeído **108a**.

A figura 9 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109** a partir de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a**.

A figura 10 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110** a partir de 1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2(1H)-ona **110a**.

A figura 11 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **111** a partir de (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**.

A figura 12 mostra a preparação de 2-(4-(hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizina-1(2H)-ona **112** a partir de 5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-2-carboxilato de metilo **112a**.

A figura 13 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-



1(2H)-ona **113** a partir de (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **113a**.

A figura 14 mostra a preparação de (R)-2-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114** a partir de (R)-5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **114a**.

A figura 15 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **115** a partir de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-(1H)-ona **115a**.

A figura 16 mostra a preparação de 4-hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116** a partir de 3-bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-4-carbaldeído **116a**.

A figura 17 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **117** a partir de 5-(metiltio)-2-nitropiridina **117a**.

A figura 18 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **118** a partir de 5-amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **118a**.

A figura 19 mostra a preparação de (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazino-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119** a partir de (S)-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazino-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119a**.

zin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1(2H)-ona **119** a partir de acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **119a**.

A figura 20 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **120** a partir de 5-bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **120a**.

A figura 21 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **121** a partir de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **121a**.

A figura 22 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122** a partir de 2,5-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (2*R*,5*S*)-terc-butilo **122a**.

A figura 23 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-

ona **123** a partir de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetil-silano **123a**.

A figura 24 mostra a preparação de 3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124** a partir de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-piridino-3-carbaldeído **124a**.

A figura 25 mostra a preparação de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, útil para a preparação de **140**, partindo de 1H-pirrólo-2-carboxilato de etilo.

A figura 26 mostra a preparação de 5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-amina, útil para a preparação de **266**, partindo de 3-nitro-1H-pirazol.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DE MODALIDADES DE EXEMPLOS

Far-se-á agora referência em detalhe a certas modalidades da presente invenção, cujos exemplos estão ilustrados nas estruturas e nas fórmulas que as acompanham. Embora a presente invenção vá ser descrita em conjunto com as modalidades inumeradas, entender-se-á que não pretendem limitar a presente invenção a essas modalidades. Pelo contrário, entende-se que a presente invenção cobre todas as alternativas, modificações equivalentes que possam estar incluídas dentro do âmbito da presente invenção, conforme definida pelas reivindicações. Um especialista nesta técnica reconhecerá muitos processos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos, que podem ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não está de nenhuma forma limitada aos processos e materiais descritos. No caso de se incorporar um ou mais artigos da literatura,

patentes e materiais semelhantes, diferentes ou contraditórios ao presente pedido de patente, incluindo, mas não se limitando aos termos definidos, à utilização dos termos, às técnicas descritas ou similares, este pedido de patente constitui o controlo. Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados tem o mesmo significado que é normalmente entendido por um especialista nesta técnica à qual esta invenção pertence. Embora se possam utilizar processos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos na prática ou nos ensaios da presente invenção, a seguir descrevem-se processos e materiais apropriados. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas aqui são incorporadas na sua totalidade como referência. A nomenclatura utilizada neste pedido de patente baseia-se na nomenclatura sistemática da IUPAC, salvo indicação em contrário.

#### DEFINIÇÕES

Quando se indica um número de substituintes, a expressão "um ou mais" refere-se ao intervalo desde um substituinte até o maior número possível de substituições, isto é, à substituição de um hidrogénio até à substituição de todos os hidrogénios por substituintes. O termo "substituinte" indica um átomo ou um grupo de átomos que substitui um átomo de hidrogénio na molécula parental. O termo "substituído" indica que um grupo específico comporta um ou mais substituintes. Quando qualquer grupo pode comportar vários substituintes e se indica uma variedade de substituintes possíveis, os substituintes selecionam-se independentemente e não são necessariamente iguais. O termo "insubstituído" significa que o grupo especificado não comporta substituintes. A expressão "eventualmente substituído" significa que o grupo

especificado está insubstituído ou substituído por um ou mais substituintes, escolhidos independentemente do grupo de substituintes possíveis. Quando se indica o número de substituintes, a expressão "um ou mais" significa desde um substituinte até ao maior número possível de substituições, isto é, a substituição de um hidrogénio até à substituição de todos os hidrogénios por substituintes.

O termo "alquilo", tal como se utiliza aqui, refere-se a um radical de hidrocarboneto, monovalente, saturado, de cadeia linear ou ramificada, com um a doze átomos de carbono ( $C_1-C_{12}$ ), em que o radical alquilo pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes descritos a seguir. Noutra modalidade, um radical alquilo tem um a oito átomos de carbono ( $C_1-C_8$ ) ou um a seis átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ). Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não se limitam a metilo (Me,  $-CH_3$ ), etilo (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexilo ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-heptilo, 1-octilo e similares.

O termo "alquileno", tal como se utiliza aqui, refere-se a um radical de hidrocarboneto, bivalente, saturado, de cadeia linear ou ramificada, com um a doze átomos de carbono ( $C_1-C_{12}$ ), em que o radical alquileno pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes descritos a seguir. Noutra modalidade, o radical alquileno tem um a oito átomos de carbono ( $C_1-C_8$ ) ou um a seis átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ). Exemplos de grupos alquileno incluem, mas não se limitam a metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) e similares.

O termo "alcenilo", refere-se a um radical de hidrocarboneto, monovalente, de cadeia linear ou ramificada, com dois a oito átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) com, pelo menos, um sítio de insaturação, isto é, um carbono-carbono, uma ligação dupla  $sp^2$ , em que o radical alcenilo pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos e inclui radicais com orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z". Exemplos incluem, mas não se limitam a etilenilo ou vinilo ( $-CH=CH_2$ ), aliilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ) e similares.

O termo "alcenileno", refere-se a um radical de hidrocarboneto, bivalente, de cadeia linear ou ramificada, com dois a oito átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) com, pelo menos, um sítio de insaturação, isto é, um carbono-carbono, uma ligação dupla  $sp^2$ , em que o radical alcenileno pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos e inclui radicais com orientações "cis" e "trans" ou, alternativamente, orientações "E" e "Z". Exemplos incluem, mas não se limitam a etilenileno ou vinileno ( $-CH=CH-$ ), aliilo ( $-CH_2CH=CH-$ ) e similares.

O termo "alcinilo", refere-se a um radical de hidrocarboneto, monovalente, de cadeia linear ou ramificada, com dois a oito átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) com, pelo menos, um sítio de insaturação, isto é, um carbono-carbono, uma ligação tripla  $sp$ , em que o radical alcinilo pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, mas não se limitam a etinilo ( $-C\equiv CH$ ), propinilo (propargilo,  $-CH_2C\equiv CH$ ) e similares.

O termo "alcinileno", refere-se a um radical de hidrocarboneto, bivalente, de cadeia linear ou ramificada, com dois a oito átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) com, pelo menos, um sítio de insaturação, isto é, um carbono-carbono, com uma ligação tripla  $sp$ , em que o radical alcinileno pode estar eventualmente substituído, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos. Exemplos incluem, mas não se limitam a etinileno ( $-C\equiv C-$ ), propinileno (propargileno,  $-CH_2C\equiv C-$ ) e similares.

Os termos "carbociclo", "carbociclilo", "anel carbocíclico" e "cicloalquilo", referem-se a um anel, monovalente, não aromático, saturado ou parcialmente insaturado, com 3 a 12 átomos de carbono ( $C_3-C_{12}$ ), tal como um anel monocíclico ou um anel bicíclico, com 7 a 12 átomos de carbono. Os carbociclos bicíclicos, com 7 a 12 átomos de carbono podem ser arranjados, por exemplo, como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6] e os carbociclos bicíclicos, com 9 ou 10 átomos no anel podem ser arranjados como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6] ou como sistemas com pontes, tais como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano e biciclo[3.2.2]nonano. As partes espiro estão também incluídas dentro do âmbito desta definição. Exemplos de carbociclos monocíclicos incluem, mas não se limitam a

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclo-hexilo, 1-ciclo-hex-1-enilo, 1-ciclo-hex-2-enilo, 1-ciclo-hex-3-enilo, ciclo-hexadienilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclono-nilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo e similares. Os grupos carbocíclico estão eventualmente substituídos, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

"Arilo" significa um radical de hidrocarboneto aromático, monovalente, com 6 a 20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ) derivado por eliminação de um átomo de hidrogénio de um átomo de carbono simples, de um sistema de anel aromático parental. Alguns grupos arilo estão representados nas estruturas dos exemplos como "Ar". Arilo inclui radicais bicíclicos que contêm um anel aromático fundido com um anel saturado, parcialmente insaturado ou um anel carbocíclico aromático. Os grupos arilo típicos incluem, mas não se limitam a radicais derivados de benzeno (fenilo), benzenos substituídos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo e similares. Os grupos arilo estão eventualmente substituídos, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

"Arileno" significa um radical de hidrocarboneto aromático, bivalente, com 6 a 20 átomos de carbono ( $C_6-C_{20}$ ), derivado da eliminação de dois átomos de hidrogénio de dois átomos de carbono, de um sistema de anel aromático parental. Alguns grupos arileno estão representados nas estruturas dos exemplos como "Ar". Arileno inclui radicais bicíclicos, que contêm um anel aromático fundido com um anel saturado, parcialmente insaturado ou um anel carbocíclico aromático. Os grupos arileno típicos incluem, mas não se limitam a radicais



derivados de benzeno (fenileno), benzenos substituídos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-di-hidronaftaleno, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo e similares. Os grupos arileno estão eventualmente substituídos com um ou mais substituintes aqui descritos.

Os termos "heterociclo", "heterociclilo" e "anel heterocíclico" são utilizados intermutavelmente e referem-se a um radical carbocíclico, saturado ou parcialmente insaturado (isto é, tendo uma ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas dentro do anel), com 3 a cerca de 20 átomos no anel, em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo selecionado entre azoto, oxigénio, fósforo e enxofre, sendo que os átomos remanescentes átomos de C, em que um ou mais átomos do anel estão eventualmente substituídos, independentemente, com um ou mais substituintes descritos a seguir. Um heterociclo pode ser um monociclo, com 3 a 7 átomos no anel (2 a 6 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre N, O, P e S) ou um biciclo, com 7 a 10 átomos no anel (4 a 9 átomos de carbono e 1 a 6 heteroátomos selecionados entre N, O, P e S), por exemplo: um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6]. Os heterociclos estão descritos em Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, Nova Iorque, 1968), particularmente nos capítulos 1, 3, 4, 6, 7 e 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1950 até ao presente), em particular, os volumes 13, 14, 16, 19 e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" também inclui radicais, em que os radicais heterocíclicos estão fundidos com um anel saturado, parcialmente insaturado ou um anel carbocíclico aromático ou um anel heterocíclico. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, mas não se limitam a morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona,

piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, tetra-hidropiranilo, di-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidínilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolínilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, di-hidrotienilo, di-hidrofuranilo, pirazolidínilimidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabíciclo-[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, azabíciclo-[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizínilo e N-piridil-ureias. As partes espiro estão também incluídas dentro do âmbito desta definição. Exemplos de um grupo heterocíclico, em que 2 átomos do anel estão substituídos por radicais oxo (=O) são pirimidínonilo e 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. Os grupos heterocíclo estão eventualmente substituídos, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

O termo "heteroarilo", refere-se a um radical aromático, monovalente, com 5, 6 ou 7 átomos no anel e inclui sistemas de anéis fundidos (pelo menos um dos quais é aromático) de 5 a 20 átomos, contendo um ou mais heteroátomos, selecionados, independentemente, entre azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos de grupos heteroarilo são piridínilo (incluindo, por exemplo, 2-hidroxipiridínilo), imidazolilo, imidazopiridínilo, pirimidínilo (incluindo, por exemplo, 4-hidroxipirimidínilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolínilo, isoquinolínilo, tetra-

hidroisoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo e furopiridinilo. Grupos heteroarilo estão eventualmente substituídos, independentemente, com um ou mais substituintes aqui descritos.

Os grupos heterociclo ou heteroarilo podem estar ligados a carbono ou ligados a azoto, quando isso for possível. A título de exemplos não limitativos, heterociclos ou heteroarilos ligados a carbono, estão ligados nas posições 2, 3, 4, 5 ou 6 de uma piridina, nas posições 3, 4, 5 ou 6 de uma piridazina, nas posições 2, 4, 5 ou 6 de uma pirimidina, nas posições 2, 3, 5 ou 6 de uma pirazina, nas posições 2, 3, 4 ou 5 de um furano, tetra-hidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetra-hidropirrol, nas posições 2, 4 ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, nas posições 3, 4 ou 5 de um isoxazol, pirazol ou isotiazol, nas posições 2 ou 3 de uma aziridina, nas posições 2, 3 ou 4 de uma azetidina, nas posições 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma quinolina ou nas posições 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma isoquinolina.

A título de exemplo não limitativo, os heterociclos ou os heteroarilos ligados a azoto estão ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, na posição 2 de um isoindol ou isoindolina, na posição 4 de uma morfolina e na posição 9 de um carbazol ou  $\beta$ -carbolina.

Os termos "tratar" e "tratamento" referem-se ao tratamento terapêutico, em que o objeto consiste em apaziguar uma alteração ou distúrbio fisiológico indesejado, tal como o desenvolvimento ou a disseminação de artrite ou cancro. Para os fins da presente invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não se limitam ao alívio de sintomas, diminuição da extensão da doença, estado da doença estabilizado (isto é, sem pioria), retardamento ou apaziguamento da progressão da doença, melhoria ou palição do estado da doença e remissão (quer parcial, quer total), se for detetável ou indetetável. "Tratamento", também pode significar o prolongamento da sobrevivência em comparação com a sobrevivência esperada se não houver receção de tratamento. Os que necessitam de tratamento incluem aqueles com um determinado estado clínico ou distúrbio.

A expressão "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" significa uma quantidade de um composto da presente invenção que (i) trata uma doença, estado clínico ou distúrbio particular, (ii) atenua, melhora ou elimina um ou mais sintomas dessa doença, estado clínico ou distúrbio particular ou (iii) previne ou retarda o início de um ou mais sintomas da doença, estado clínico ou distúrbio particular aqui descrito. No caso de cancro, a quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico do fármaco pode reduzir o número de células cancerosas; reduzir a dimensão do tumor; inibir (isto é, dalguma forma retardar e, preferencialmente, parar) a infiltração de células cancerígenas nos órgãos periféricos; inibir (isto é, dalguma forma retardar, preferencialmente, parar) as metástases do tumor; inibir, dalguma forma, o crescimento do tumor; e/ou aliviar dalguma forma um ou mais dos sintomas associados ao cancro. Na medida em que o fármaco pode prevenir o crescimento e/ou induzir a morte de células cancerígenas existentes, pode ser citostático e/ou

citotóxico. Para a terapêutica do cancro, pode-se medir a eficácia, por exemplo, avaliando o tempo até à progressão da doença (TPD) e/ou a progressão da taxa de resposta (TR).

"Distúrbio inflamatório", tal como se utiliza aqui, pode-se referir a qualquer doença, distúrbio ou sintoma, em que uma resposta inflamatória excessiva ou desregulada leva a um excesso de sintomas inflamatórios, a danos do tecido hospedeiro ou a perda da função do tecido. "Distúrbio inflamatório", também se refere a um estado patológico mediado pelo influxo de leucócitos e/ou quimiotaxia de neutrófilos.

"Inflamação", tal como se utiliza aqui, refere-se a uma resposta protetora localizada, provocada por uma lesão ou destruição de tecidos, que serve para destruir, diluir ou sequestrar tanto o agente causador do mal como o tecido danificado. A inflamação está associada, nomeadamente, ao influxo de leucócitos e/ou à quimiotaxia de neutrófilos. A inflamação pode resultar de uma infeção com organismos patogénicos e vírus e pode resultar de meios não infecciosos, tais como trauma ou reperfusão no seguimento de enfarte do miocárdio ou acidente vascular, resposta imunitária a um agente exterior e respostas autoimunes. De acordo com isto, os distúrbios inflamatórios, que são passíveis de tratamento com os compostos de fórmula I englobam distúrbios associados com reações do sistema específico de defesa, assim como, com reações do sistema não específico de defesa.

"Sistema específico de defesa" refere-se à componente do sistema imunitário que reage à presença de antigénios específicos. Exemplos de inflamação que resulta de uma resposta de um sistema específico de defesa incluem a resposta clássica a antigénios exógenos, doenças autoimunes e

resposta da hipersensibilidade do tipo retardada mediada por células T. As doenças inflamatórias crônicas, a rejeição de tecidos e de órgãos sólidos transplantados, por exemplo, transplantes de rim e de medula óssea e a doença do hospedeiro versus o enxerto (DHVE) são ainda exemplos de reações inflamatórias do sistema específico de defesa.

A expressão "sistema não específico de defesa", tal como se utiliza aqui, refere-se a distúrbios inflamatórios que são mediados por leucócitos que são incapazes de memória imunológica (por exemplo, granulócitos e macrófagos). Exemplos de inflamação que resulta, pelo menos em parte, de uma reação do sistema não específico de defesa incluem inflamação associada a estados clínicos, tais como síndrome de insuficiência respiratória (aguda) do adulto (SDRA) ou síndrome de lesões múltiplas dos órgãos; lesões de reperfusão; glomerulonefrite aguda; artrite reativa; dermatose com componentes inflamatórias agudas; meningite aguda purulenta ou outros distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central, tais como acidente vascular; lesões térmicas; doença inflamatória do intestino; síndromes associadas à transfusão de granulócitos; e toxicidade induzida por citocinas.

"Doença autoimune", tal como se utiliza aqui, refere-se a qualquer grupo de distúrbios nos quais a lesão do tecido está associada com respostas humorais ou mediadas por células em relação aos constituintes do próprio corpo.

"Doença alérgica", tal como se utiliza aqui, refere-se a quaisquer sintomas, lesões do tecido ou perda da função do tecido resultante de alergia. "Doença artrítica", tal como se utiliza aqui, refere-se a qualquer doença que seja caracterizada por lesões inflamatórias das articulações

atribuíveis a uma variedade de etiologias. "Dermatite", tal como se utiliza aqui, refere-se a qualquer uma de uma grande família de doenças da pele, que são caracterizadas por inflamação da pele atribuída a uma variedade de etiologias. "rejeição de transplante", tal como se utiliza aqui, refere-se a qualquer reação imunitária dirigida contra o tecido enxertado, tal como órgãos ou células (por exemplo, medula óssea), caracterizada por uma perda da função dos tecidos enxertados e dos tecidos circundantes, dor, inchaço, leucocitose e trombocitopénia. Os processos terapêuticos incluem processos para o tratamento de distúrbios associados com a ativação inflamatória das células.

"Ativação inflamatória das células" refere-se à indução por meio de um estímulo (incluindo, mas não se limitando a citocinas, antigénios ou autoanticorpos) de uma resposta celular proliferativa, a produção de mediadores solúveis (incluindo, mas não se limitando a citocinas, radicais de oxigénio, enzimas, prostanoídes ou aminas vasoativas) ou a expressão da superfície das células de novos ou de um número acrescido de mediadores (incluindo, mas não se limitando a antigénios principais de histocompatibilidade ou moléculas de adesão de células) em células inflamatórias (incluindo, mas não se limitando a monócitos, macrófagos, linfócitos T, linfócitos B, granulócitos (isto é, leucócitos polimorfonucleares, tais como neutrófilos, basófilos e eosinófilos), mastócitos, células dendríticas, células de Langerhans e células endoteliais). Um especialista nesta técnica entenderá que a ativação de um ou de uma combinação destes fenótipos nestas células pode contribuir para o início, a perpetuação ou a exacerbação de um distúrbio inflamatório.

O termo "FAINE" é um acrónimo para "fármaco anti-inflamatório não esteroide" e representa um agente

terapêutico com efeito analgésico, antipirético (baixando uma temperatura elevada do corpo e aliviando a dor sem alterar a consciência) e, em doses mais elevadas, com efeitos anti-inflamatórios (redução da inflamação). A expressão "não esteroide" é utilizada para distinguir estes fármacos dos esteroides que (entre uma vasta gama de outros efeitos) têm uma ação semelhante de diminuição eicosanoide e uma ação anti-inflamatória. Como analgésicos, os FAINE não são usuais dado o facto de não serem narcóticos. Os FAINE incluem aspirina, ibuprofeno e naproxeno. Os FAINE são normalmente indicados para tratamento de estados clínicos agudos ou crónicos, em que está presente a dor e a inflamação. Os FAINE são geralmente indicados para o alívio sintomático dos seguintes estados clínicos: artrite reumatoide, osteoartrite, artropatias inflamatórias (por exemplo, espondilite anquilosante, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorreia, dor óssea metastásica, dor de cabeça e enxaqueca, dor pós-operatória, dor suave a moderada devido a inflamação e lesões dos tecidos, pirexia, ileus e cólica renal. A maior parte dos FAINE atuam como inibidores não seletivos da enzima ciclo-oxigenase, inibindo ambas as isoenzimas ciclo-oxigenase-1 (COX-1) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2). A ciclo-oxigenase catalisa a formação de prostaglandinas e tromboxano a partir do ácido araquidónico (ele próprio derivado de uma camada dupla de fosfolípidos celulares, por meio de fosfolipase A<sub>2</sub>). As prostaglandinas atuam (entre outras coisas), como moléculas mensageiras no processo de inflamação. Os inibidores COX-2 incluem celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib e valdecoxib.

O termo "cancro" refere-se ou descreve um estado clínico fisiológico em mamíferos que é normalmente caracterizado por um crescimento desregulado das células. Um "tumor" contém uma



ou mais células cancerosas. Exemplos de cancro incluem, mas não se limitam a carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e estados clínicos malignos de leucemia ou linfoides. Exemplos mais particulares desses cancros incluem cancro das células escamosas (por exemplo, cancro das células escamosas epiteliais), cancro do pulmão, incluindo cancro do pulmão das células pequenas, cancro do pulmão das células não pequenas ("CPCNP"), adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão, cancro do peritoneu, cancro hepatocelular, cancro gástrico ou do estômago, incluindo cancro gastrointestinal, cancro pancreático, glioblastoma, cancro cervical, cancro do ovário, cancro do fígado, cancro da bexiga, hepatoma, cancro da mama, cancro do colon, cancro retal, cancro coloretal, carcinoma do endométrio ou uterino, carcinoma das glândulas salivares, cancro renal ou do rim, cancro da próstata, cancro da vulva, cancro da tiroide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma do pênis, assim como, cancro da cabeça e do pescoço.

"Estados clínicos hematológicos malignos" são os tipos de cancro que afetam o sangue a medula óssea e os nódulos linfáticos. Como estes três estão intimamente ligados através do sistema imunitário, uma doença que afete um dos três muitas vezes afeta também os outros: embora o linfoma seja uma doença dos nódulos linfáticos, está muitas vezes disseminado para a medula óssea, afetando o sangue, Estados clínicos hematológicos malignos são neoplasmas malignos ("cancro") e são geralmente tratados por especialistas em hematologia e/o oncologia. Nalguns centros a "Hematologia/oncologia" é uma subespecialidade única da medicina interna, enquanto noutros são consideradas divisões separadas (há também oncologistas cirúrgicos e de radiação). Nem todos os distúrbios hematológicos são malignos ("cancerosos"); estes outros estados clínicos relativos ao sangue podem também ser

tratados por um hematologista. Os estados clínicos hematológicos malignos podem derivar de qualquer uma das duas principais linhas de células sanguíneas: linhas de células mieloides e linfoides. A linha de células mieloides normalmente produz granulócitos, eritrócitos, trombócitos, macrófagos e mastócitos; a linha de células linfoides produz células B, T, AN (*assassinats naturais*) e células de plasma. Os linfomas, leucemias linfocíticas e mieloma pertencem à linha linfoide, enquanto a leucemia mielogénica aguda e crónica, as síndromes mielodisplásicas e as doenças mieloproliferativas são de origem mielóide. As leucemias incluem leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielogénica aguda (LMA), leucemia linfoblástica crónica (LLC), leucemia mielogénica crónica (LMC), leucemia monocítica aguda (LMOA) e linfoma pequeno linfocítico (LPL). Os linfomas incluem linfomas de Hodgkin (os quatro subtipos) e linfomas não de Hodgkin (todos os subtipos).

Um "agente quimioterapêutico" é um composto químico útil no tratamento de cancro, independentemente do seu mecanismo de ação. As classes de agentes quimioterapêuticos incluem, mas não se limitam a: agentes de alquilação, antimetabolitos, alcalóides de plantas venenosas de árvores, antibióticos citotóxicos/antitumor, inibidores de topoisomerase, anticorpos, fotossensibilizadores e inibidores de cinase. Os agentes quimioterapêuticos incluem compostos utilizados em "terapias direcionadas" e quimioterapia convencional. Exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem: erlotinib (TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS N<sup>o</sup>. 51-21-8), gencitabina (GEMZAR<sup>®</sup>, Lilly), PD-0325901 (CAS N<sup>o</sup>. 391210-10-9, Pfizer), cisplatina (cis-diamina, dicloroplatina (II), CAS N<sup>o</sup>. 15663-27-1), carboplatina (CAS N<sup>o</sup>. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb

Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS N<sup>o</sup>. 85622-93-1, TEMODAR<sup>®</sup>, TEMODAL<sup>®</sup>, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, NOLVADEX<sup>®</sup>, ISTUBAL<sup>®</sup>, VALODEX<sup>®</sup>) e doxorubicina (ADRIAMYCIN<sup>®</sup>), Akti-1/2, HPPD e rapamicina.

Outros exemplos de agentes quimioterapêuticos incluem: oxaliplatina (ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi), bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB<sup>®</sup>, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA<sup>®</sup>, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC<sup>®</sup>, Novartis), XL-518 (inibidor de Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ATRY-886 (inibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestranto (FASLODEX<sup>®</sup>, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE<sup>®</sup>, Wyeth), lapatinib (TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR<sup>™</sup>, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR<sup>®</sup>, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca), irinotecano (CAMPTOSAR<sup>®</sup>, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA<sup>™</sup>, Johnson & Johnson), ABRAXANE<sup>™</sup> (isento de cremofor), formulações de paclitaxel em nanopartículas tratadas por engenharia com albumina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA<sup>®</sup>, AstraZeneca), cloranbucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL<sup>®</sup>, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA<sup>®</sup>, Telik), tiotepa e ciclosfosfamida (CYTOXAN<sup>®</sup>, NEOSAR<sup>®</sup>); sulfonatos de alquilo, tais como busulfano, impro-sulfano e pipo-sulfano; aziridinas, tais como benzodopa, carboquona, meturedopa e uredopa; etileniminas e metilamelaminas incluindo

altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina e bulatacinona); uma camptotecina (incluindo o análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo os seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; uma sarcodicitina; espongistatina; mostardas de azoto, tais como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostarda de uracilo; nitroso-ureias, tais como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina e ranimustina; antibióticos, tais como antibióticos de enedina (por exemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gama 11, caliqueamicina ómega 11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tais como clodronato; uma esperamicina; assim como cromóforos de neocarzinostatina e cromóforos relacionados de antibióticos enedi-ina e cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina e desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, nemorubicina, marcelomicina, mitomicinas, tais como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabólitos, tais como metotrexato e 5-fluorouracilo (5-FU);

análogos de ácido fólico, tais como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tais como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tais como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; androgénios, tais como calusterona, proprionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; agentes anti-suprarrenais, tais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; recargas de ácido fólico, tais como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; ansacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; uma epotilona; etoglúcido; nitrato de gálio; hidroxiiureia; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tais como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etil-hidrazida; procarbazona; complexo de polissacárido PSK<sup>®</sup> (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermânio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina, tais como cisplatina e carboplatina; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE<sup>®</sup>); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA<sup>®</sup>, Roche); ibandronato; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tais como ácido retinoico; e os sais, aceitáveis sob o ponto de vista

farmacêutico, ácidos e derivados de qualquer um dos compostos anteriores.

Também estão incluídos na definição de "agente quimioterapêutico": (i) agentes anti-hormonais que atuam para regular ou para inibir a ação das hormonas nos tumores, tais como antiestrogénios e reguladores seletivos de recetores de estrogénios (RSRE), incluindo, por exemplo, tamoxifeno (incluindo NOLVADEX<sup>®</sup>; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona e FARESTON<sup>®</sup> (citrato de toremifina); (ii) inibidores de aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogénios nas glândulas suprarrenais, tais como, por exemplo, 4(5)-imidazois, aminoglutetimida, MEGASE<sup>®</sup> (acetato de megestrol), AROMASIN<sup>®</sup> (exemestano; Pfizer), formestania, fadrozol, RIVISOR<sup>®</sup> (vorozol), FEMARA<sup>®</sup> (letrozol; Novartis) e ARIMIDEX<sup>®</sup> (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrogénios, tais como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolide e goserelina; assim como, troxacitabina (um análogo da citosina do nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inibidores da proteína-quinase, tais como inibidores de MEK (patente WO 2007/044515); (v) inibidores de lípido-quinase; (vi) oligonucleótidos antiparalelos, particularmente, aqueles que inibem a expressão de genes nas vias de sinalização implicadas na proliferação aberrante de células, por exemplo, PKC-alfa, Raf e H-Ras, tais como oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tais como inibidores da expressão de FCEV (por exemplo, ANGIOZYME<sup>®</sup>) e inibidores da expressão de HER2; (viii) vacinas, tais como vacinas terapêuticas, por exemplo, LLAOVECTIN<sup>®</sup>, LEUVECTIN<sup>®</sup> e VAXID<sup>®</sup>; PROLEUKIN<sup>®</sup> rIL-2; inibidores de topoisomerase 1, tais como LURTOTECAN<sup>®</sup>; ABARELIX<sup>®</sup> rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tais como bevacizumab (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); e os seus sais, aceitáveis sob o ponto

de vista farmacêutico, ácidos e derivados de qualquer um dos produtos anteriores.

Também estão incluídos na definição de "agente quimioterapêutico" os antibióticos terapêuticos, tais como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); cetuximab (ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone); panitumumab (VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen), rituximab (RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG<sup>™</sup>, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa) e conjugados de fármacos com o anticorpo, gemtuzumab-ozogamicina (MYLOTARG<sup>®</sup>, Wyeth).

Os anticorpos monoclonais humanizados com potencial terapêutico como agentes quimioterapêuticos, em combinação com inibidores Btk da presente invenção incluem: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, mertansina de bivatuzumab, mertansina de cantuzumab, cedelizumab, certolizumab-pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab-ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab-tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab e visilizumab.

Um "metabólito" é um produto produzido através do metabolismo no corpo de um determinado composto especificado ou de um seu sal. Os metabólitos de um composto podem ser identificados utilizando técnicas conhecidas de rotina nesta técnica e as suas atividades podem ser determinadas utilizando ensaios, tais como os aqui descritos. Esses produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática e similares, dos compostos administrados. De acordo com isto, a presente invenção inclui os metabólitos dos compostos da presente invenção, incluindo os compostos produzidos pelo processo que compreende o contato de um composto de fórmula I da presente invenção com um mamífero, durante um período de tempo suficiente para produzir o seu produto metabólito.

A expressão "inserido na embalagem" é utilizada para referir as instruções que normalmente estão incluídas nas embalagens comerciais dos produtos terapêuticos e que contêm informação acerca das indicações, da utilização, da dosagem, da administração, as contraindicações e/ou os avisos respeitantes à utilização desses produtos terapêuticos.

O termo "quiral" refere-se a moléculas que têm a propriedade de não se sobreporem ao seu parceiro numa imagem de espelho, enquanto o termo "aquiral" refere-se a moléculas que são sobrepostas no seu parceiro da imagem do espelho.

O termo "estereoisómeros" refere-se a compostos que têm uma composição química idêntica mas que diferem no que respeita ao arranjo dos átomos ou dos grupos no espaço.

"Diastereómero" refere-se a um estereoisómero, com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens em espelho uma da outra. Os diastereómeros têm



diferentes propriedades físicas, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais e reatividades. As misturas de diastereómeros podem separar-se por meio de procedimentos analíticos de elevada resolução, tais como eletroforese e cromatografia.

"Enantiómeros" refere-se a dois estereoisómeros de um composto que não se sobrepõem como imagens de um espelho, um em relação ao outro.

Definições estereoquímicas e convenções utilizadas no presente documento geralmente seguem S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nova Iorque; e Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1994. Os compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos e quirais e, por isso, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Entende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da presente invenção incluindo, mas não se limitando a diastereómeros, enantiómeros e atropisómeros, assim como as suas misturas, tais como misturas racémicas, fazem parte da presente invenção. Muitos compostos orgânicos existem sob formas ativas sob o ponto de vista ótico, isto é, têm a capacidade de rodar no plano da luz polarizada do plano. Ao descrever um composto ativo sob o ponto de vista ótico, utilizam-se os prefixos D e L ou R e S para indicar a configuração absoluta da molécula à volta dos seus centros quirais. Os prefixos d e l ou (+) e (-) são utilizados para designar o sinal de rotação da luz polarizada no plano por meio do composto, com (-) ou l a significar que o composto é levorotativo. Um composto com o prefixo (+) ou d é dextrorotativo. Para uma dada estrutura química, estes estereoisómeros são idênticos, exceto no facto de serem

imagens no espelho um do outro. Um estereoisômero específico pode também ser referido como um enantiômero e uma mistura desses isômeros é muitas vezes chamada de uma mistura enantiomérica. Uma mistura de enantiômeros a 50:50 refere-se como sendo uma mistura racêmica ou um racemato, que pode ocorrer quando não houve uma estereo-seleção ou uma estereo-especificidade no processo ou na reação química. As expressões "mistura racêmica" e "racemato" referem-se a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, independentemente da atividade ótica. Os enantiômeros podem ser separados de uma mistura racêmica, por meio de um processo de separação quiral, tal como cromatografia supercrítica num fluido (SCF). A atribuição da configuração nos centros quirais em enantiômeros separados pode ser feita por tentativas e no quadro 1 descrevem-se estruturas para propostas ilustrativas, embora falte ainda a determinação estereoquímica, tal como os dados cristalográficos obtidos por raio X.

As expressões "tautômero" ou "forma tautomérica" referem-se a isômeros estruturais de diferentes energias, que são interconvertíveis por meio de uma barreira de baixa energia, por exemplo, tautômeros de protões (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões por via da migração de um protão, tal como isomerizações de ceto-enol e de imina-enamina. Os tautômeros de valência incluem interconversões por meio da reorganização de alguns dos eletrões da ligação.

A expressão "sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" indica sais que não são indesejáveis sob o ponto de vista biológico ou sob qualquer outro ponto de vista. Os sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, incluem tanto sais de adição de ácidos como de bases. A

expressão "aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" indica que a substância ou a composição deve ser compatível sob o ponto de vista químico e/ou toxicológico, com os outros ingredientes, incluindo uma formulação e/ou o mamífero que vai ser tratado com ela.

A expressão "sal de adição de ácido, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" indica os sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico e ácidos orgânicos selecionados entre ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfônicos, de ácidos orgânicos, tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido glucônico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embônico, ácido fenilacético, "mesilato" de ácido metano-sulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e ácido salicílico.

A expressão "sal de adição de base, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" indica os sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, formados com uma base orgânica ou inorgânica. Exemplos de bases orgânicas aceitáveis incluem sais de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês e alumínio. Os sais derivados de bases orgânicas não tóxicas, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas, incluindo amins substituídas de ocorrência natural, amins cíclicas e resinas

básicas permutadoras de iões, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina e resinas de poliamina.

Um "solvato" refere-se a uma associação ou um complexo de uma ou mais moléculas de dissolvente e um composto da presente invenção. Exemplos de dissolventes que formam solvatos incluem, mas não se limitam a água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético e etanolamina.

O termo " $CE_{50}$ " é a concentração semi-máxima eficaz e indica a concentração de um composto particular no plasma, necessária para obter 50 % do máximo de um determinado efeito, *in vivo*.

O termo " $K_i$ " representa a constante de inibição e indica afinidade de ligação absoluta de um inibidor particular a um recetor particular. Mede-se utilizando ensaios comparativos de ligação e é igual à concentração quando o inibidor particular ocupar 50 % dos recetores se não estiver presente um ligando concorrente (por exemplo, um radio-ligando). Os valores de  $K_i$  podem ser convertidos logaritmicamente para valores de  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), em que os valores mais elevados indicam uma potência exponencialmente maior.

O termo " $CI_{50}$ " é a concentração semi-máxima inibidora e indica a concentração de um composto particular necessário para obter 50 % de inibição de um processo biológico, *in vitro*. Os valores de  $CI_{50}$  podem ser convertidos

logaritmicamente para valores de  $pCI_{50}$  ( $-\log CI_{50}$ ), em que os valores mais elevados indicam uma potência exponencialmente maior. O valor de  $CI_{50}$  não é um valor absoluto mas depende de condições experimentais, por exemplo, da concentração utilizada e pode ser convertido numa constante absoluta de inibição ( $K_i$ ) utilizando a equação de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Outros parâmetros percentuais da inibição, tais como  $CI_{70}$ ,  $CI_{90}$ , etc., também podem ser calculados.

As expressões "composto da presente invenção" e "compostos da presente invenção" e "compostos de fórmula I" incluem compostos de fórmula I e os seus estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Qualquer fórmula ou estrutura dada aqui, incluindo os compostos de fórmula I, entende-se que também representa os hidratos, solvatos e polimorfos desses compostos e as suas misturas.

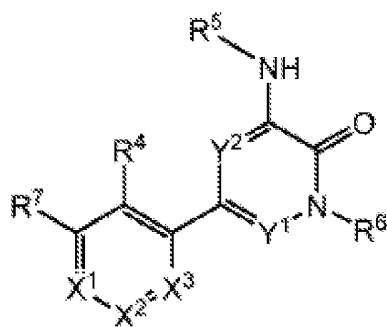
Qualquer fórmula ou estrutura dada aqui, incluindo os compostos de fórmula I, entende-se que representa formas não marcadas, assim como, formas marcadas isotopicamente dos respetivos compostos. Os compostos marcados isotopicamente têm estruturas descritas pelas fórmulas dadas aqui exceto no facto de um ou mais átomos estarem substituídos por um átomo, que tem uma massa atómica seleccionada ou um número de massa seleccionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da presente invenção, incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor e cloro, tal como, mas não se limitando a  $^2H$  (deutério, D),  $^3H$  (trítio),  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{36}Cl$  e  $^{125}I$ . Vários compostos marcados isotopicamente da presente

invenção, por exemplo, aqueles em que se incorporam isótopos radioativos, tais como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ . Esses compostos marcados isotopicamente podem ser úteis em estudos metabólicos, estudos da cinética da reação, técnicas de detecção ou de imagiologia, tais como tomografia de emissão do positrão (PET) ou tomografia computadorizada de fótons únicos (SPECT) incluindo ensaios de distribuição de fármacos ou substratos no tecido ou em tratamentos radiativos em doentes. Os compostos marcados com deutério ou os compostos de terapêuticas de substituição da presente invenção melhoraram as propriedades do metabolismo do fármaco e farmacocinéticas (MFFC), relativamente à distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A substituição com isótopos mais pesados, tais como deutério, pode ter algumas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, um aumento do semiperíodo de vida *in vivo* ou necessidades mais reduzidas da dose. Um composto marcado com  $^{18}\text{F}$  pode ser útil para estudos de PET ou de SPECT. Os compostos da presente invenção, marcados isotopicamente podem ser preparados, de uma forma genérica, realizando os procedimentos descritos nos esquemas ou nos exemplos e as preparações que se descrevem a seguir, substituindo um reagente marcado isotopicamente, facilmente disponível, por um reagente não marcado isotopicamente. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados, particularmente com deutério (isto é,  $2\text{H}$  ou D) pode trazer algumas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo, um aumento do semiperíodo de vida *in vivo* ou requisitos para uma dose menor ou uma melhoria no índice terapêutico. Entende-se, neste contexto, que o deutério é olhado como um substituinte no composto de fórmula I. A concentração desse isótopo mais pesado, especificamente, deutério, pode ser definida por um fator de enriquecimento isotópico. Nos compostos da presente invenção, qualquer átomo que não seja especificamente designado como um

isótopo particular, entende-se que representa qualquer isótopo estável desse átomo. Salvo indicação em contrário, quando uma posição é designada especificamente como "H" ou "hidrogênio", entende-se que essa posição tem hidrogênio na sua composição isotópica natural em abundância. De acordo com isto, nos compostos da presente invenção, entende-se que qualquer átomo designado especificamente como um deutério (D) representa deutério.

#### COMPOSTOS DE HETEROARILO-PIRIDONA E AZA-PIRIDONA

A presente invenção tem por objeto compostos de heteroarilo-piridona e aza-piridona, de fórmula I, incluindo as fórmulas Ia-Ii e as suas formulações farmacêuticas, que são potencialmente úteis no tratamento de doenças, estados clínicos e/ou distúrbios regulados pela cinase Btk:



incluindo os seus estereoisômeros, tautômeros ou sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

X<sup>1</sup> representa CR<sup>1</sup> ou N;

X<sup>2</sup> representa CR<sup>2</sup> ou N;

X<sup>3</sup> representa CR<sup>3</sup> ou N;

em que um ou dois de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e X<sup>3</sup> representa N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> selecionam-se, independentemente, entre H, F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

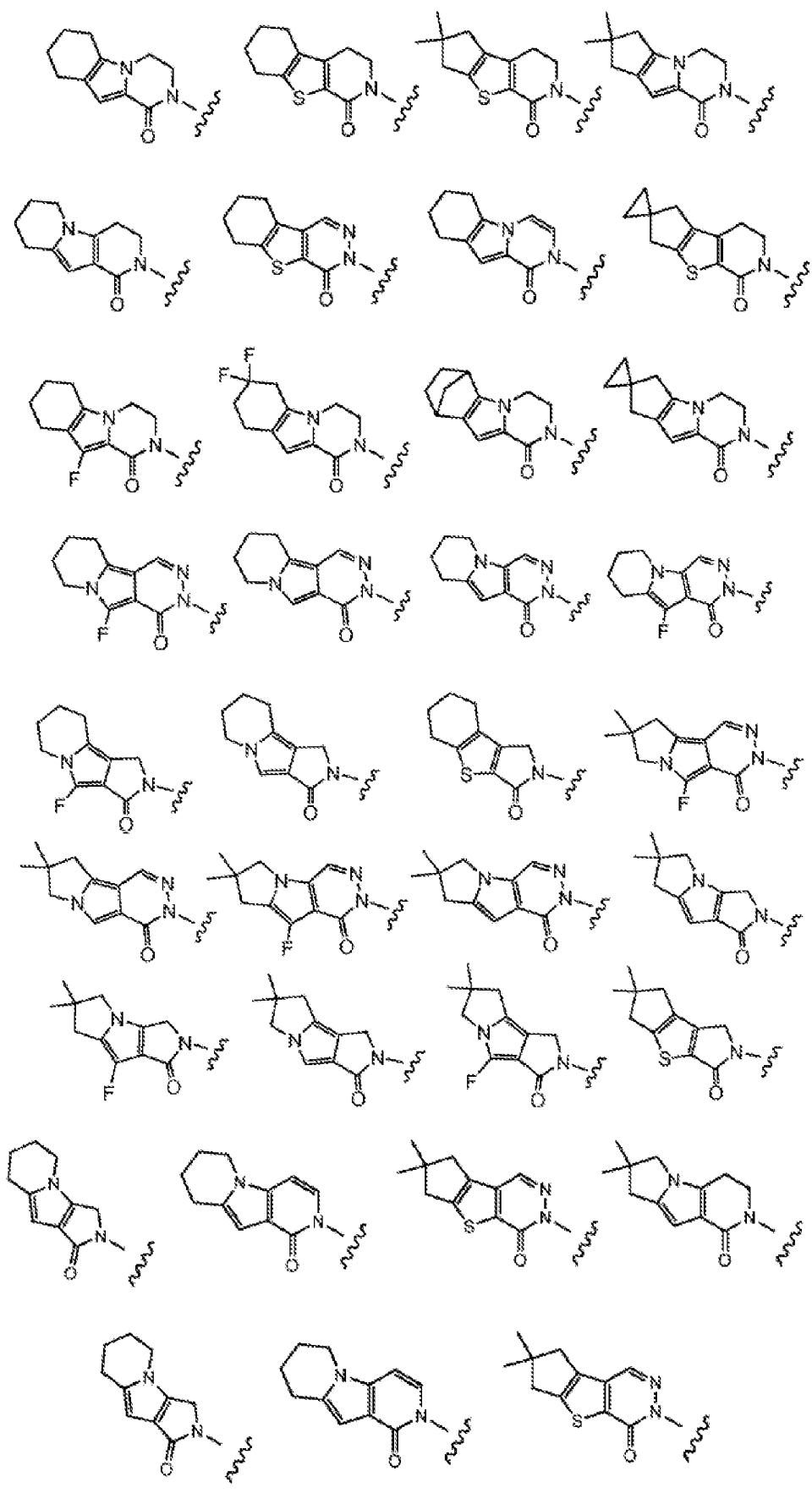
R<sup>4</sup> seleciona-se entre H, F, Cl, CN, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo e azetidín-1-ilo;

R<sup>5</sup> está eventualmente substituído com arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -(aril C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), ou -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-C(=O)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>);

R<sup>6</sup> representa H, F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub> ou -OH;

R<sup>7</sup> seleciona-se entre as estruturas:

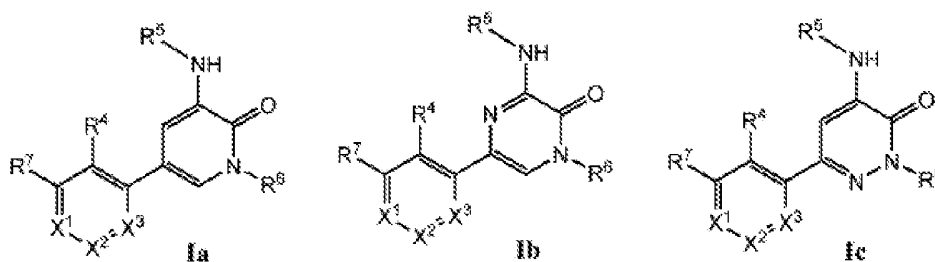




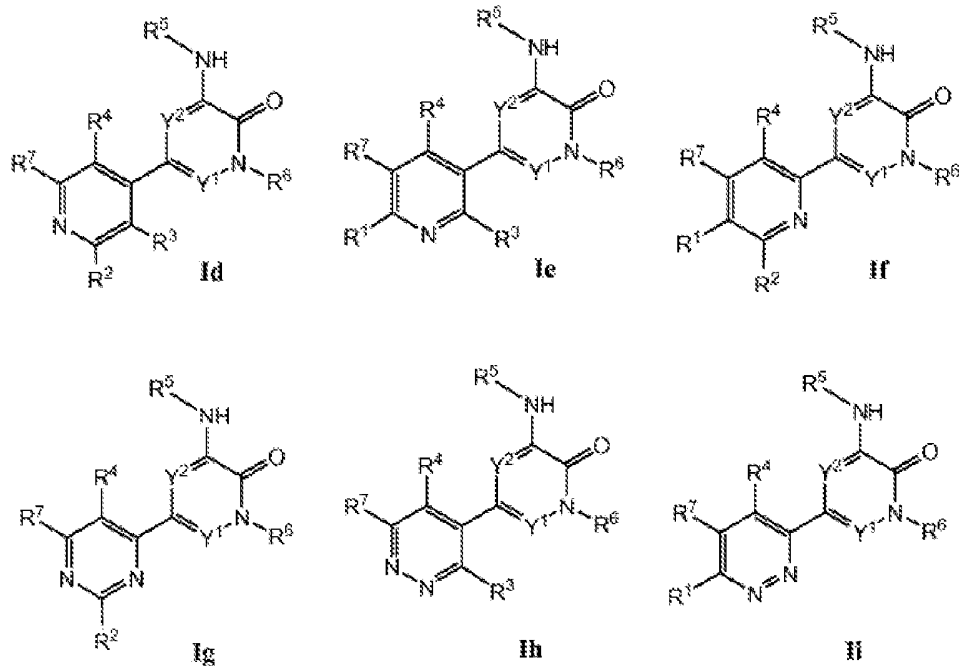
em que a linha ondulada indica o sítio de ligação; e  $Y^1$  e  $Y^2$  selecionam-se, independentemente, entre CH e N, em que  $Y^1$  e  $Y^2$ , ambos não representam N;

em que alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados, independentemente, entre F, Cl, Br, I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CN, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COCH(OH)CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, ciclopropilo, oxetanilo, azetidínilo, 1-metilazetidín-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidín-1-ilmetilo e morfolino.

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem os compostos de fórmulas **Ia-c**:



Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I também incluem os compostos de fórmulas **Id-i**:



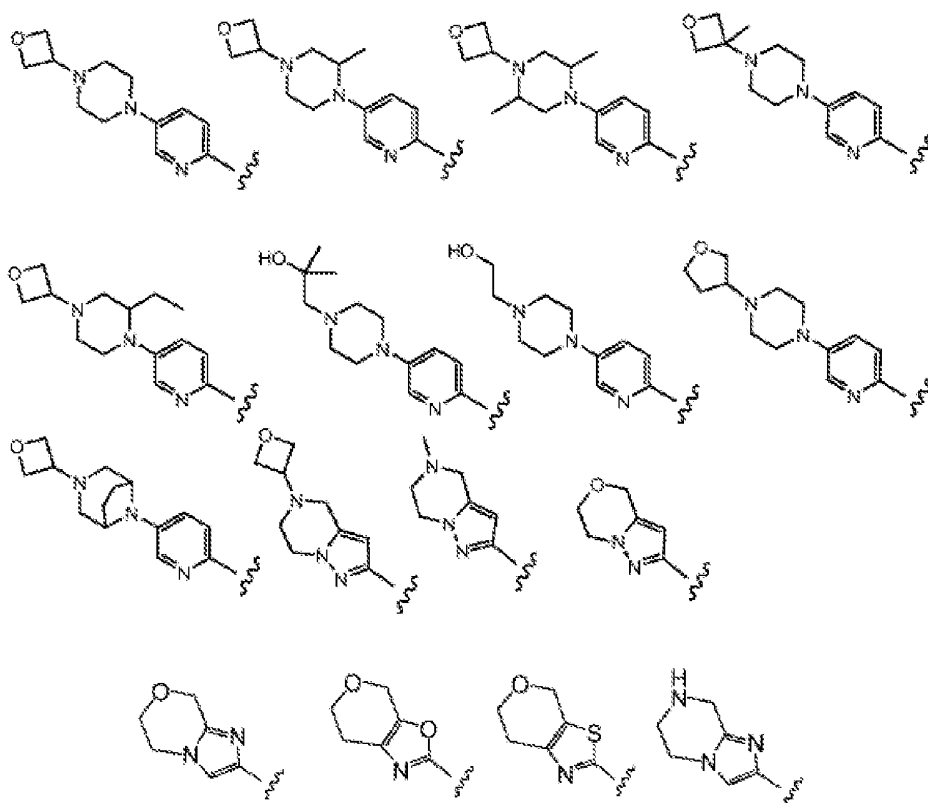
Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $X^1$  representa N,  $X^1$  representa N,  $X^1$  representa N,  $X^1$  e  $X^3$  representam N,  $X^1$  e  $X^2$  representam N ou  $X^2$  e  $X^3$  representa N, tal como se mostra nas fórmulas **Ic-Ii**.

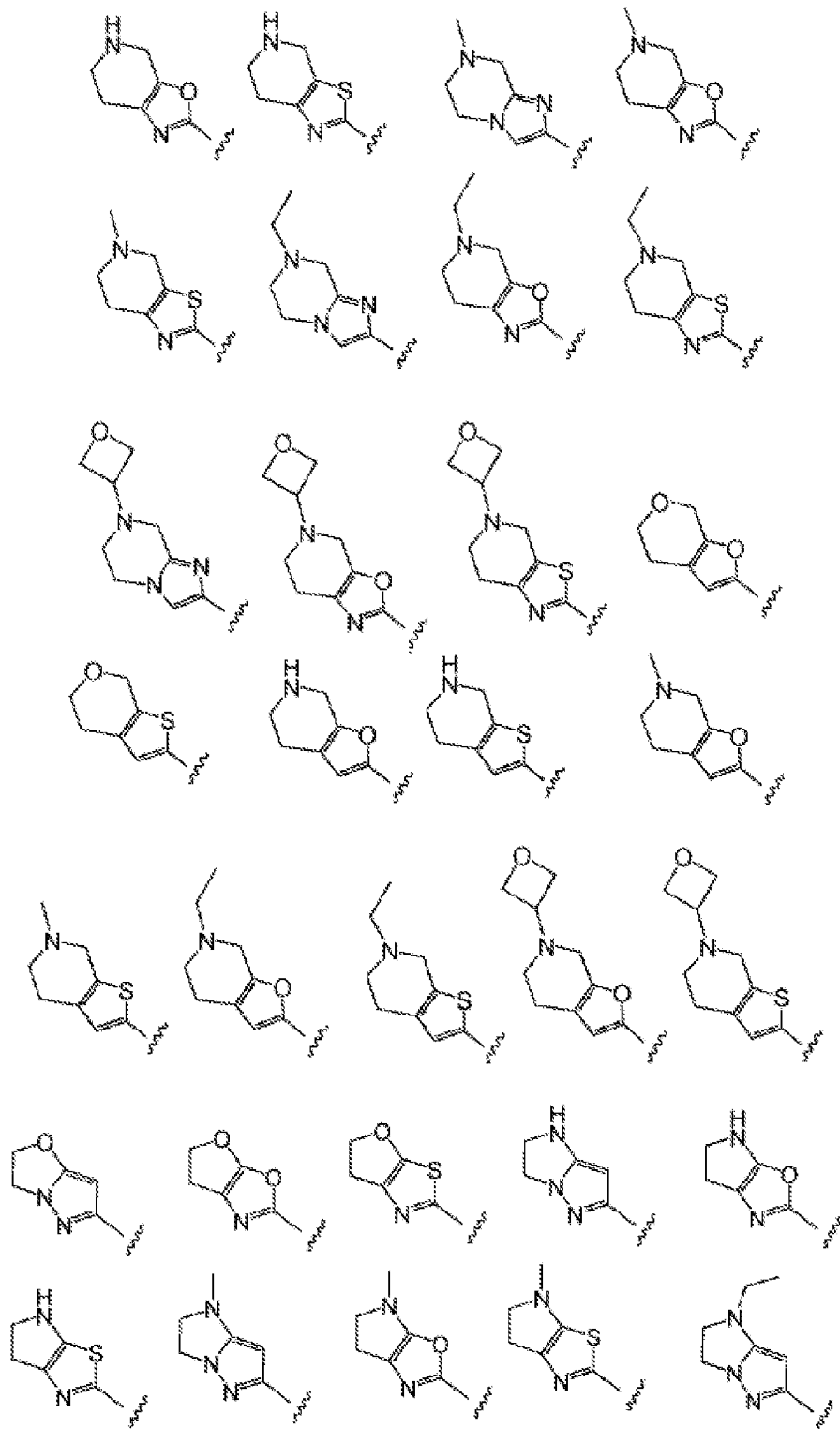
Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $R^5$  está eventualmente substituído com heteroarilo  $C_1$ - $C_{20}$  selecionado entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo e 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo).

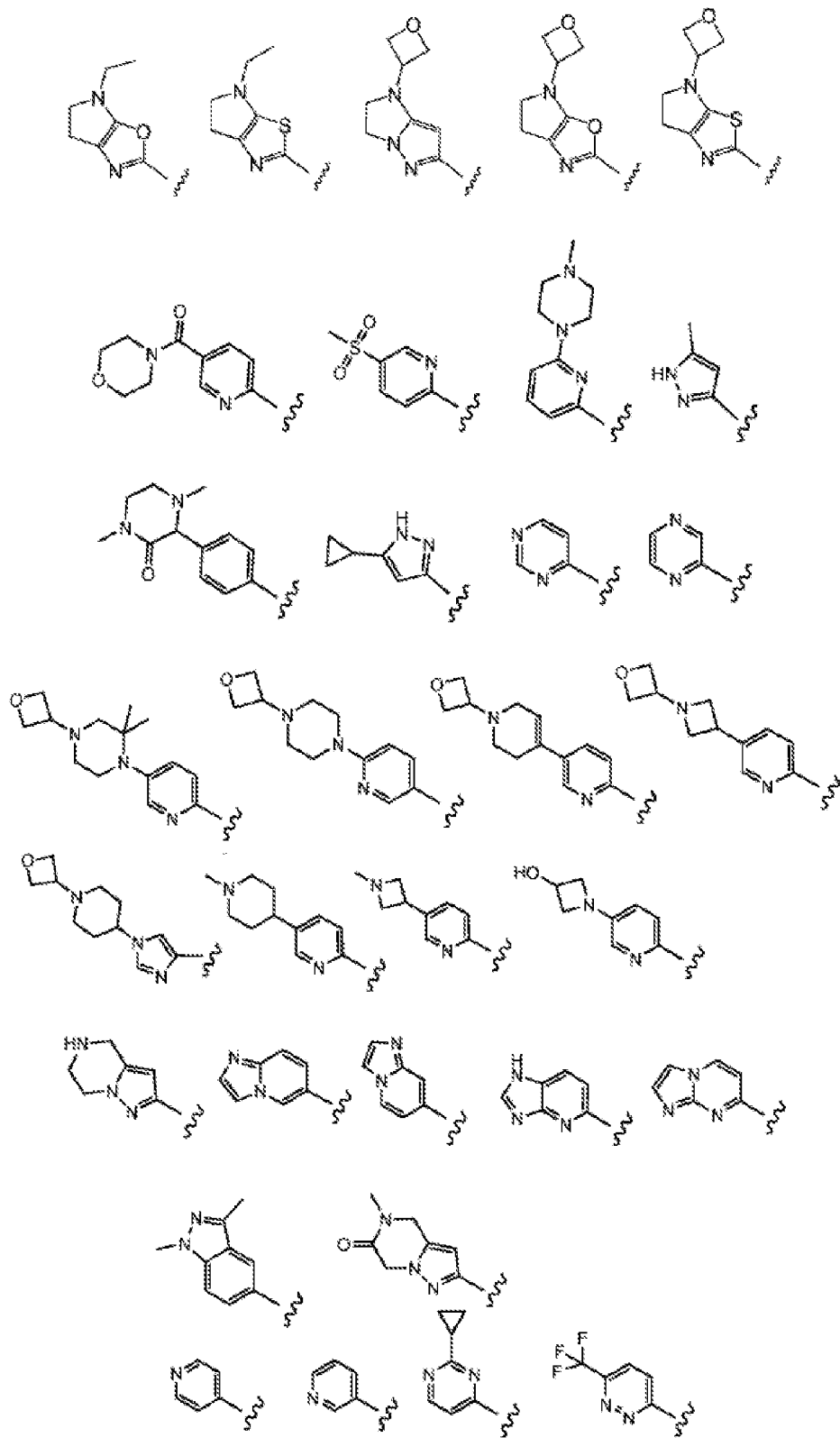
Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $R^5$  representa -(heteroaril  $C_1$ - $C_{20}$ )-(heterociclilo  $C_2$ - $C_{20}$ ), em que o heteroarilo está eventualmente substituído com piridinilo e heterociclilo está eventualmente substituído com piperazinilo.

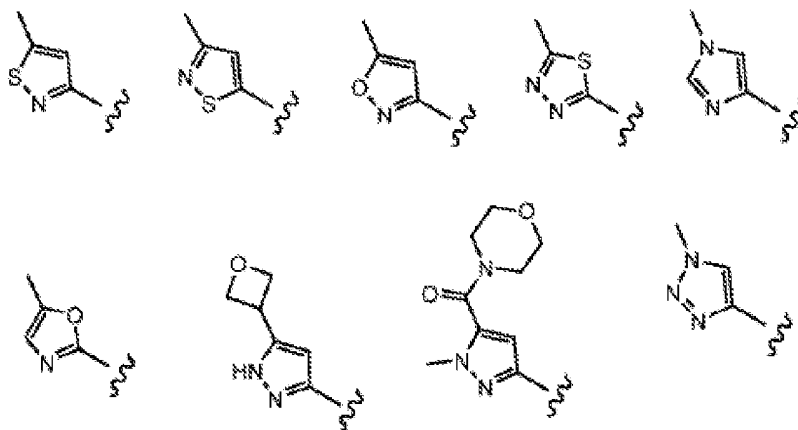
Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que R<sup>5</sup> representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, azetidínio, oxetanilo e morfolino.

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que R<sup>5</sup> seleciona-se entre as estruturas:



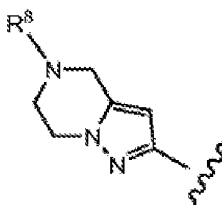






em que a linha ondulada indica o sítio de ligação.

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $R^5$  representa:



em que  $R^8$  seleciona-se entre H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , ciclopropilo e oxetanilo.

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $R^6$  representa  $CH_3$ .

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem aqueles em que  $Y^1$  representa CH e  $Y^2$  representa N,  $Y^1$  representa N e  $Y^2$  representa CH,  $Y^1$  e  $Y^2$  representam ambos CH ou  $Y^1$  e  $Y^2$  representam ambos CH e  $R^6$  representa  $CH_3$ .

Exemplos de modalidades de compostos de fórmula I incluem os compostos dos quadros 1 e 2.

Os compostos de fórmula I da presente invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, por isso, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Entende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da presente invenção incluem, mas não se limitam a diastereómeros, enantiómeros e atropisómeros, assim como, as suas misturas, tais como misturas racêmicas, que também fazem parte da presente invenção.

Além disso, a presente invenção engloba todos os diastereómeros, incluindo os isómeros cis-trans (geométricos) e conformacionais. Por exemplo, se um composto de fórmula I incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, as formas cis e trans, assim como as suas misturas, estão englobadas no âmbito da presente invenção.

Nas estruturas que se exemplificam aqui, em que não está especificada a estereoquímica de qualquer átomo quiral particular, então contemplam-se todos os estereoisómeros e incluem-se como compostos da presente invenção. Quando a estereoquímica está especificada por uma linha a cheio ou uma linha a tracejado, que representa uma configuração particular, então esse estereoisómero também está assim especificado e definido.

Os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas, assim como em formas solvatadas, com dissolventes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tais como água, etanol e similares e entende-se que a presente invenção engloba tanto as formas solvatadas como as não solvatadas.



Os compostos da presente invenção também podem existir em diferentes formas tautoméricas e todas essas fórmulas estão englobadas no âmbito da presente invenção. As expressões "tautómero" ou "forma tautomérica" referem-se a isómeros estruturais de diferentes energias, que são interconvertíveis por via de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, os tautómeros de protões (também conhecidos como tautómeros prototópicos) incluem interconversões por via da migração de um protão, tal como isomerizações de ceto-enol e de imina-enamina. Os tautómeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns eletrões da ligação.

#### AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

As eficácias relativas dos compostos de fórmula I como inibidores de uma atividade de enzima (ou de outra atividade biológica) podem ser estabelecidas por meio da determinação das concentrações às quais cada composto inibe a atividade numa dimensão pré-definida e depois faz-se a comparação dos resultados. Normalmente, a determinação preferida é a concentração que inibe 50 % da atividade num ensaio bioquímico, isto é, a concentração inibidora de 50 % ou "CI<sub>50</sub>". A determinação dos valores de CI<sub>50</sub> pode ser feita utilizando técnicas convencionais conhecidas neste âmbito. Em geral, uma CI<sub>50</sub> pode ser determinada medindo a atividade de uma dada enzima na presença de uma gama de concentrações do inibidor que está a ser estudado. Os valores da atividade enzimática obtidos experimentalmente, são então explicitados num gráfico em função das concentrações utilizadas de inibidor. A concentração do inibidor que exhibe uma atividade enzimática de 50 % (em comparação com a atividade na ausência de qualquer inibidor) é tomada como o valor de CI<sub>50</sub>. Analogamente, podem definir-se outras concentrações inibidoras, através de determinações apropriadas da

atividade. Por exemplo, nalgumas configurações pode ser desejável estabelecer uma concentração inibidora de 90 %, isto é,  $CI_{90}$ , etc.

Os compostos de fórmula I foram analisados por meio de um ensaio bioquímico-padrão da cinase Btk (exemplo 901).

Um procedimento geral para um ensaio celular-padrão da cinase Btk, que pode ser utilizado para o ensaio dos compostos de fórmula I é um ensaio celular de Btk de Ramos (exemplo 902).

Um ensaio-padrão da proliferação celular de células B pode ser utilizado para ensaiar os compostos de fórmula I com células B purificadas a partir de baço de murganhos Balb/c (exemplo 903).

Pode-se utilizar um ensaio-padrão de proliferação de células T para ensaiar os compostos de fórmula I com células T purificadas a partir de baço de murganhos Balb/c (exemplo 904).

Pode-se realizar um ensaio de inibição de CD86 nos compostos de fórmula I, para avaliar a inibição da atividade das células B, utilizando esplenócitos totais de murganhos purificados a partir de baços de murganhos Balb/c com 8-16 semanas de idade (exemplo 905).

Pode-se realizar um ensaio de sobrevivência das células LLA-b nos compostos de fórmula I, para medir o número de células viáveis de LLA-B em cultura (exemplo 906).

Pode-se realizar um ensaio CD69 em sangue completo, nos compostos de fórmula I, para determinar a capacidade dos

compostos para inibir a produção de CD69, por meio de linfócitos B, em sangue humano completo, ativado por reticulação de IgM da superfície com IgM anti-humana de cabra F(ab')<sub>2</sub> (exemplo 907). CD69 é uma lectina do tipo C do tipo II envolvida na migração de linfócitos e na secreção de citocinas. A expressão de CD69 representa um dos indicadores mais precoces disponíveis, de ativação de leucócitos e a sua rápida indução ocorre através da ativação transcricional (Vazquez et al., (2009) Jour. of Immunology Published October 19, 2009, doi:10.4049/jimmunol.0900839). A inibição da estimulação do recetor do antigénio, dependente da concentração, por meio de inibidores seletivos de Btk, induz a expressão na superfície das células do marcador de ativação de linfócitos CD69 (Honigberg et al., (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29): 13075-13080). Assim, a inibição de CD69 por inibidores seletivos de Btk, pode estar correlacionada com a eficácia terapêutica de certos distúrbios das células B. Os valores de CI<sub>70</sub> de CD69 em sangue humano, através de SCAF, estão ilustrados, por exemplo, nos compostos de fórmula I nos quadros 1 e 2.

A atividade citotóxica ou citostática dos compostos de fórmula I dos exemplos pode ser medida por: estabelecimento da proliferação de uma linha de células de tumores de mamíferos num meio de culturas de células, adicionando um composto de fórmula I, fazendo a cultura das células durante um determinado período de cerca de 6 horas a cerca de 5 dias; e medindo a viabilidade das células (exemplo 908). Utilizam-se ensaios *in vitro* à base de células para medir a viabilidade, isto é, a proliferação (CI<sub>50</sub>), a citotoxicidade (CE<sub>50</sub>) e a indução de apoptose (ativação de caspase) e podem ser úteis para a predição da eficácia clínica contra estados clínicos hematológicos malignos e tumores sólidos.

A potência das combinações de compostos de fórmula I com agentes quimioterapêuticos, *in vitro*, pode ser medida por ensaios de proliferação de células do exemplo 908; o ensaio de viabilidade de células luminescentes CellTiter-Glo<sup>®</sup>, está disponível comercialmente na Promega Corp., Madison, WI. Este processo de ensaio homogêneo tem por base a expressão recombinante de luciferase de *Coleoptera* (patentes US 5583024; US 5674713; US 5700670) e determina o número de células viáveis em cultura, com base na quantificação de ATP presente, um indicador das células ativas sob o ponto de vista metabólico (Crouch et al., (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; patente US 6602677). Realizou-se o ensaio de CellTiter-Glo<sup>®</sup> num formato de 96 ou 384 poços, tornado possível por meio do rastreamento automatizado de elevada resolução (RAR) (Cree et al., (1995) AntiCancer Drugs 6: 398-404). O procedimento do ensaio homogêneo envolve a adição de um único reagente (reagente CellTiter-Glo<sup>®</sup>) diretamente às células em cultura, num meio complementado com soro. A lavagem das células, a eliminação do meio e as várias etapas de pipetagem não são necessários. O sistema detecta pelo menos 15 células/poço, num formato de 384 poços, em 10 minutos, após a adição e da mistura e do reagente.

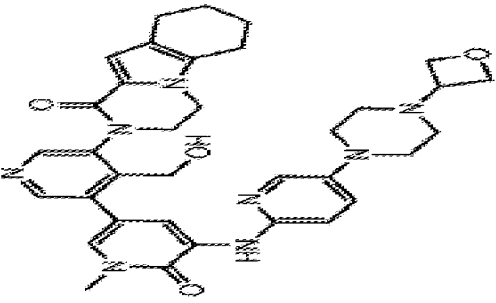
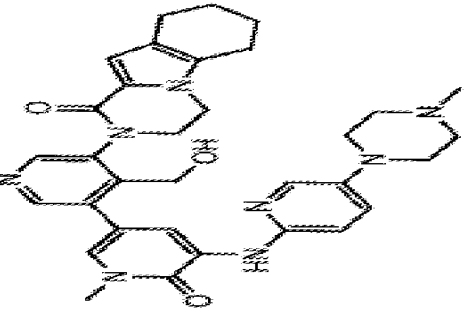
O formato homogêneo de "adição-mistura-medição" resulta na lise das células e na geração de um sinal luminescente proporcional à quantidade de ATP presente. A quantidade de ATP é diretamente proporcional ao número de células presentes na cultura. O ensaio CellTiter-Glo<sup>®</sup> gera um sinal luminescente "do tipo brilho", produzido pela reação de luciferase, que tem um semi-período de vida geralmente superior a cinco horas, consoante o tipo de células e o meio utilizados. As células viáveis refletem-se nas unidades relativas de luminescência (URL). O substrato, luciferina de carocha é descarboxilado oxidativamente, por meio de

luciferase de libelinha recombinante com a conversão concomitante de ATP em AMP e a geração de fotões. O semi-período de vida prolongado elimina a necessidade de utilizar injetores de reagente e providencia flexibilidade para o processamento em modo contínuo ou em lotes das várias placas. Pode-se utilizar este ensaio de proliferação celular com vários formatos de vários poços, por exemplo, o formato de 96 ou 384 poços. Podem registrar-se os dados por luminometria ou por um dispositivo de imagiologia de câmara CCD. O resultado da luminescência é apresentado como unidades relativas de luz (URL), medidas ao longo do tempo.

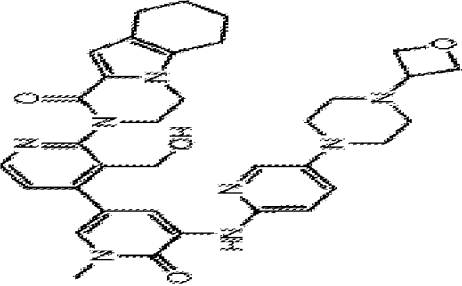
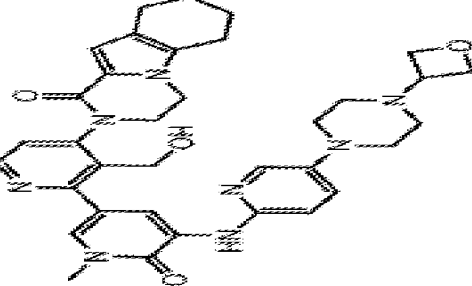
A eficácia anti-proliferativa dos compostos de fórmula I dos exemplos e as suas combinações com agentes quimioterapêuticos é medida pelo ensaio CellTiter-Glo<sup>®</sup> (exemplo 908) em função de algumas linhas de células de tumores hematológicos. Estabelecem-se os valores de CE<sub>50</sub> para os compostos ensaiados e as suas combinações.

Prepararam-se os compostos de fórmula I dos exemplos indicados nos quadros 1 e 2, caracterizaram-se e analisaram-se quanto à inibição de Btk, de acordo de acordo com os processos da presente invenção e esses compostos têm as estruturas e os nomes correspondentes que se seguem (ChemDraw Ultra, Versão 9.0.1 e ChemBioDraw, Versão 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Quando mais do que um nome está associado a um composto de fórmula I ou a um produto intermédio desses compostos, a estrutura química deve definir o composto.

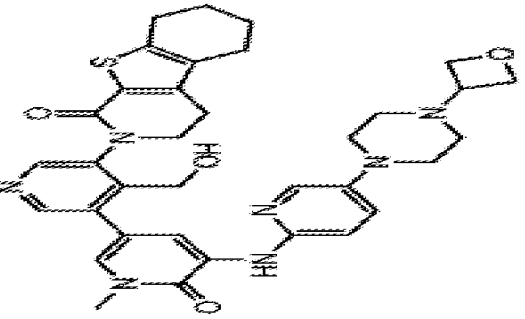
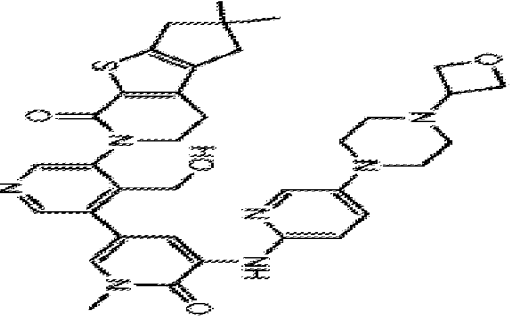
**Quadro 1.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
101		<p>2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	636,74	0,132
102		<p>2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	594,71	0,132

**Quadro 1.**

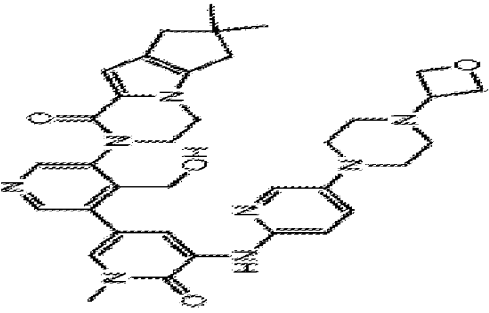
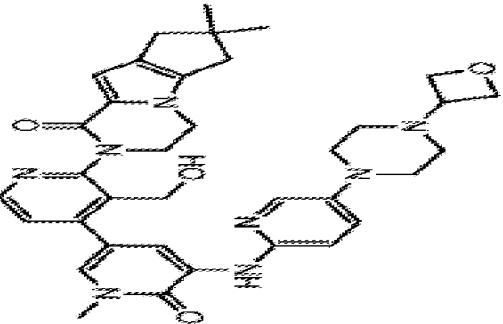
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
103		2-(3-(Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxe-tan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-(2H)-ona	636,74	0,0776
104		2-(3-(Hidroxiometil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxe-tan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-(2H)-ona	636,74	0,793

**Quadro 1.**

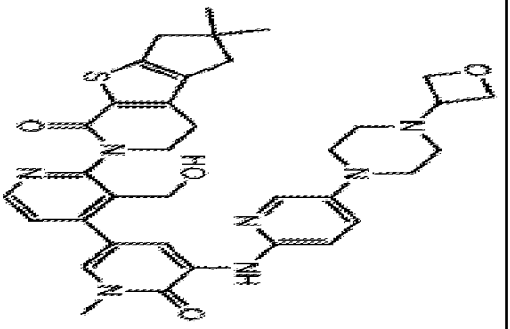
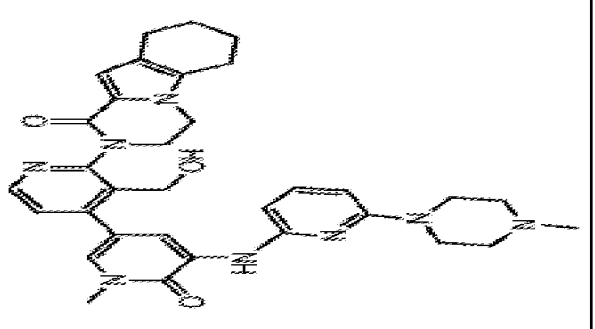
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
105		<p>2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona</p>	653,79	0,0654
106		<p>6-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-azaciclopenta[a]inden-7-ona</p>	667,82	0,0576



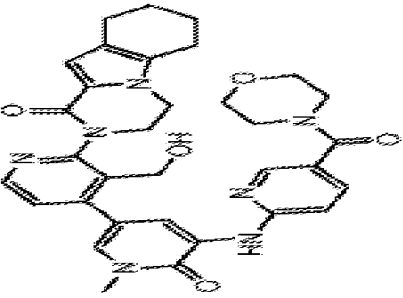
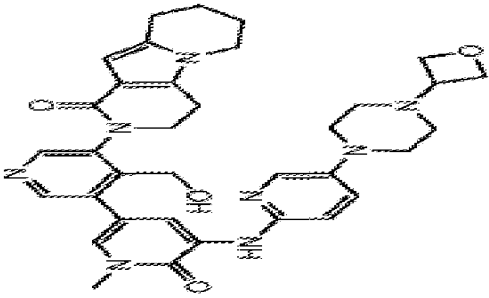
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
107		<p>2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)]-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-di-metil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrrolol[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	650,77	0,0216
108		<p>2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-di-metil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrrolol[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	650,77	0,0319

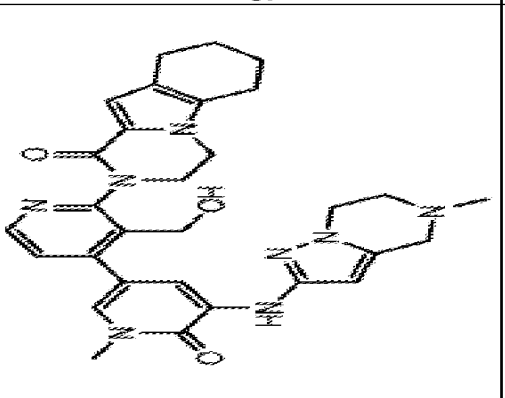
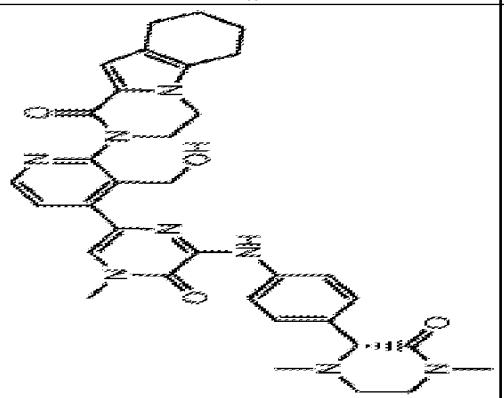
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
109		6-(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il})-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	667,82	0,0501
110		2-(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il})-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	594,71	2,7

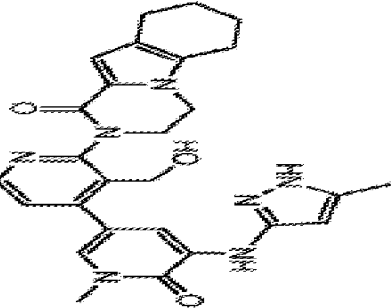
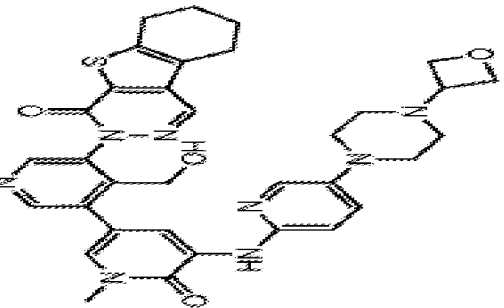
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
111		2-(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(morfolino-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	609,68	0,131
112		2-[4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	636,74	0,492

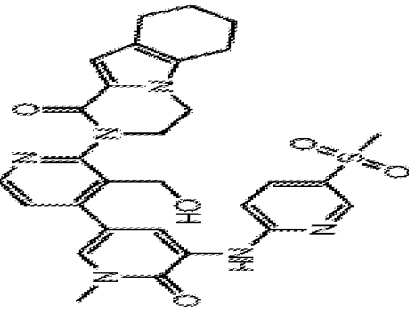
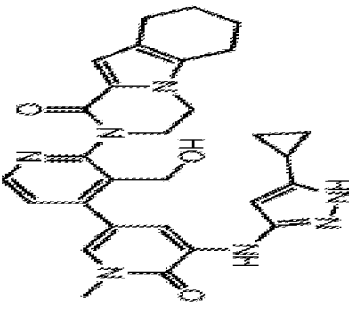
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
113		2-[3',4'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	554,64	0,0625
114		2-(4-{6-[4-((R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il]-3-hidroxiometil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	622,72	0,0802

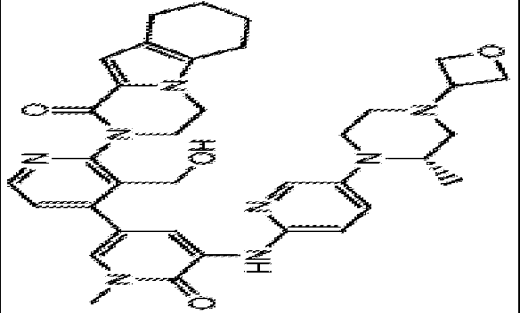
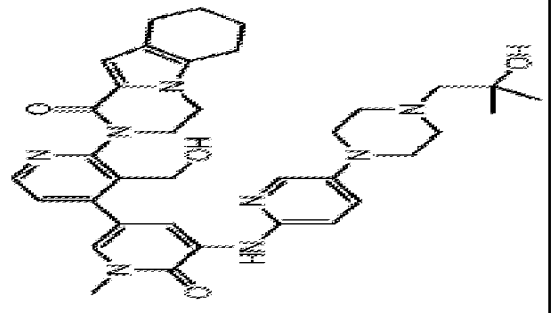
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
115		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol[1,2-a]indol-1-ona	499,56	0,286
116		3-(4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-(5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	652,77	0,377

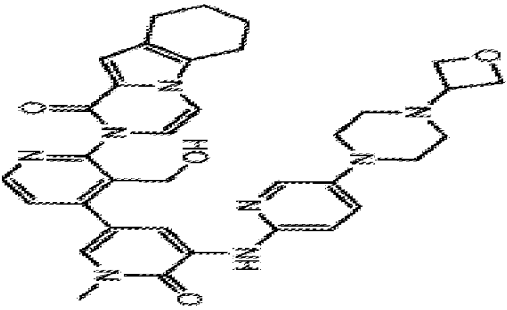
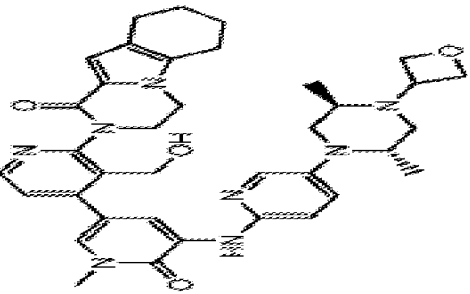
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
117		2-[3'-(5-Hidroximetil-5-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol-1,2-a]indol-1-ona	574,65	0,396
118		2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-mentil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol-1,2-a]indol-1-ona	525,60	0,608

**Quadro 1.**

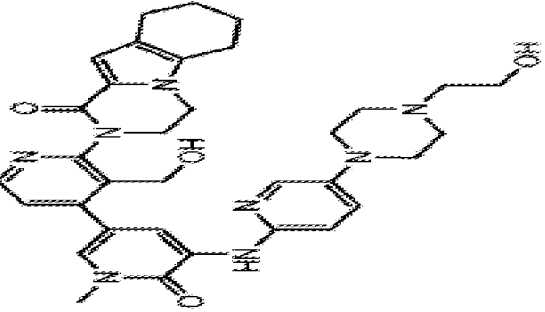
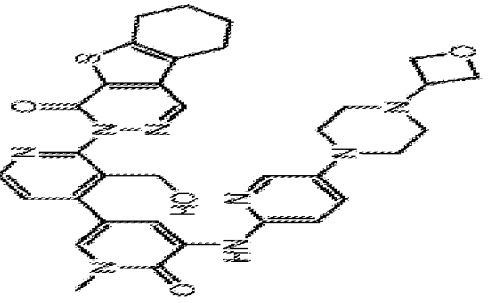
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
119		<p>2-(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	650,77	0,0356
120		<p>2-(3'-Hidroxiometil-5-[5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridino-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	652,79	0,283

**Quadro 1.**

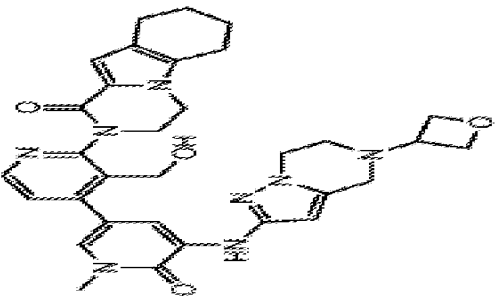
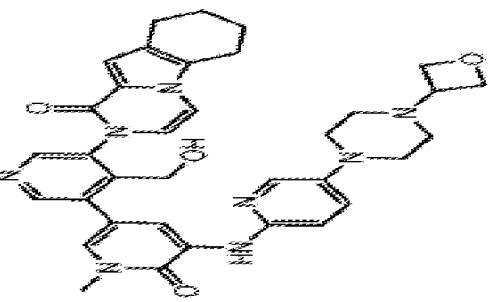
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
121		<p>2-[3'-(4-oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	634,73	0,0323
122		<p>2-[5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino-[1,2-a]indol-1-ona</p>	664,80	0,0127



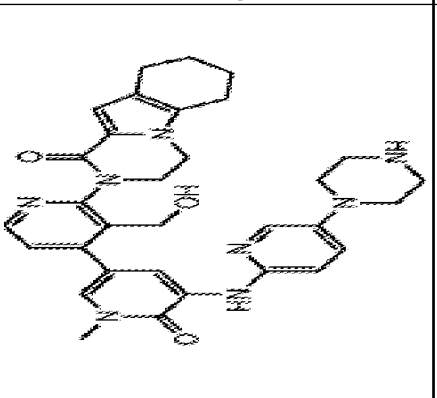
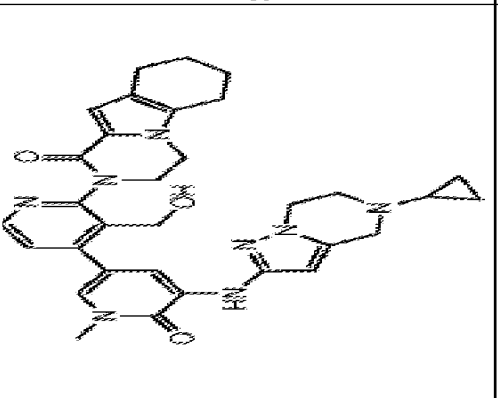
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
123		<p>2-(5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridino-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	624,73	0,0331
124		<p>3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	652,77	0,0362

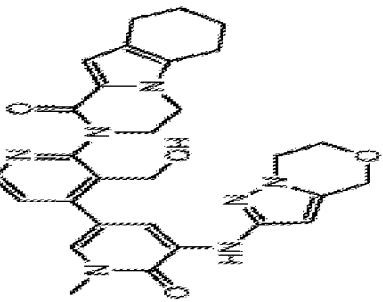
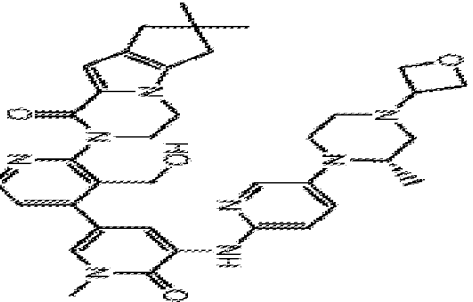
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
125		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	596,68	0,0873
126		2-[4-Hidroximetil-1-metil-5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	634,73	0,138

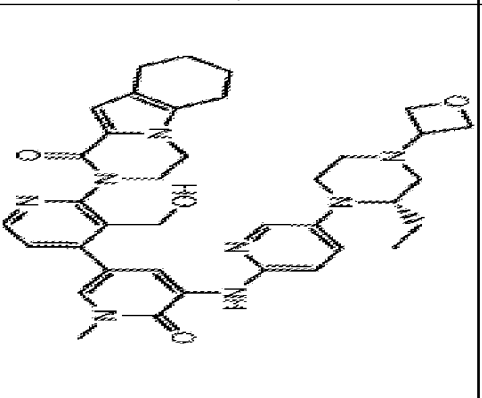
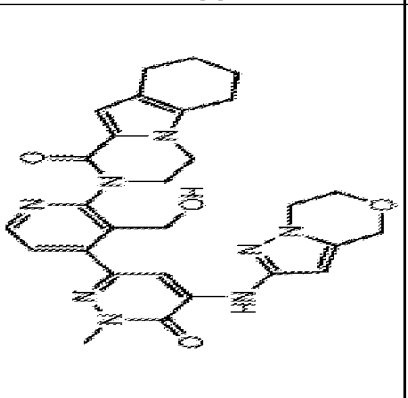
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
127		2-[3'-Hidroxi metil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,141
128		2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	580,68	0,0918

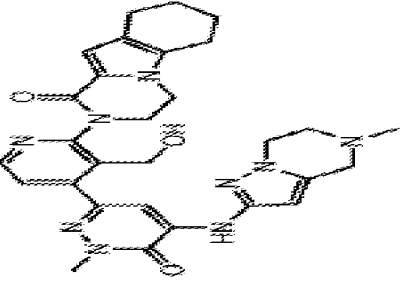
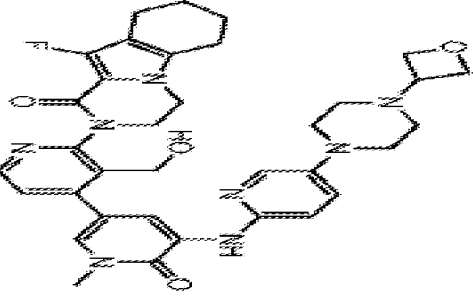
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
129		2-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	541,60	0,0917
130		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazina-1-ona	664,80	0,012

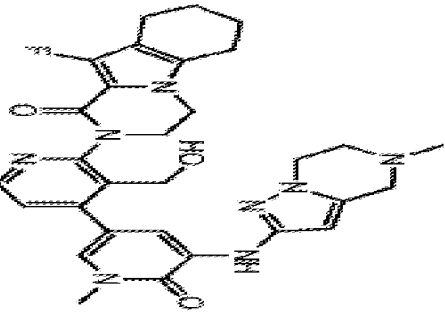
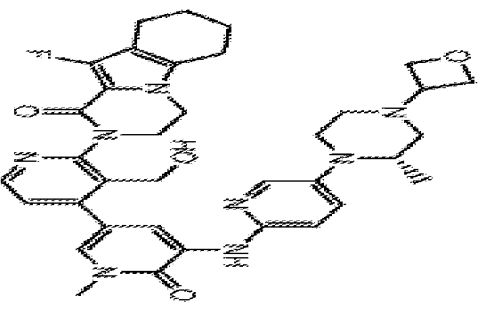
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
131		2-(5-(5-(S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	664,80	0,0155
132		2-(4-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	542,59	0,263

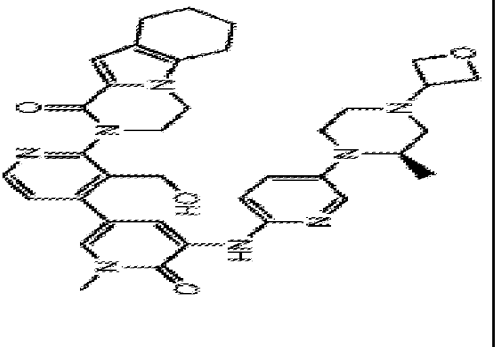
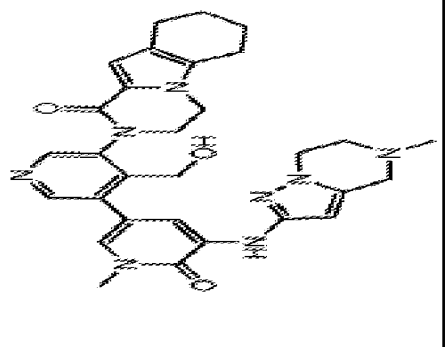
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
133		2-({3-Hidroxi metil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilami-no)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino-[1,2-a]indol-1-ona	555,63	0,227
134		10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	654,73	0,0944

**Quadro 1.**

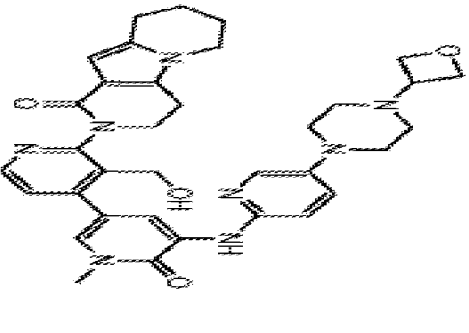
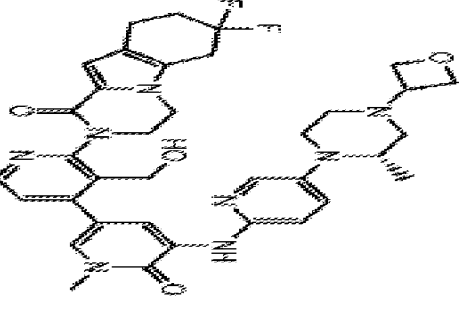
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
135		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol[1,2-a]indol-1-ona	572,63  0,107
136		10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol[1,2-a]indol-1-ona	668,76  0,030

**Quadro 1.**

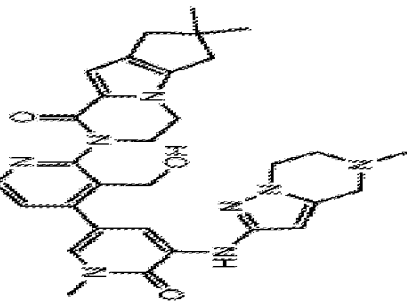
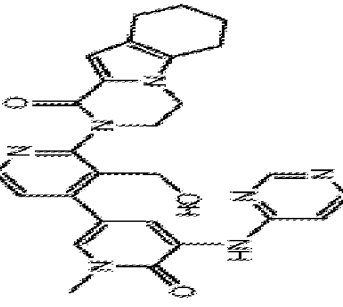
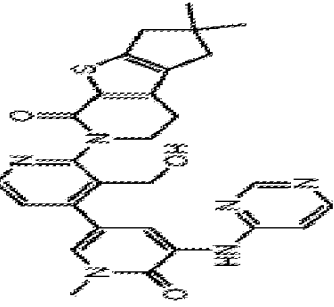
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
137		<p>2-[(3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[(5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il)]-piridin-2-il)ami-no]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-[1]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]-indol-1-ona</p>	650,77	0,0646
138		<p>2-[4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)ami-no]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-ill]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]-indol-1-ona</p>	554,64	0,353



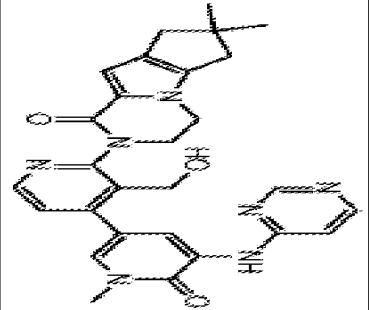
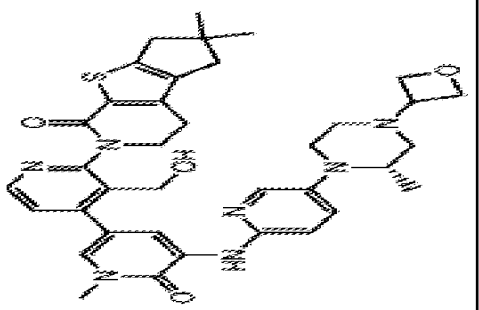
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
139		<p>2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona</p>	636,74	0,326
140		<p>7,7-Difluoro-2-[3'-hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piperidin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	686,75	0,308

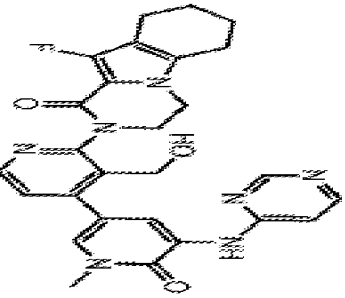
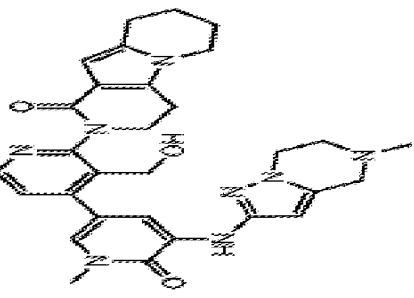
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
141		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]-indol-1-ona	568,67	0,0266
142		6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	497,55	2,1
143		6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,0309

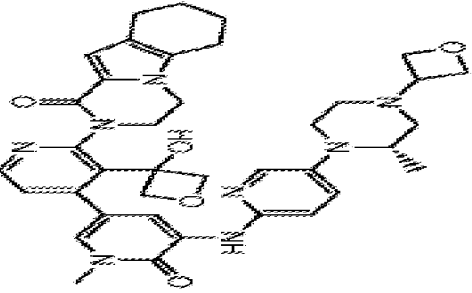
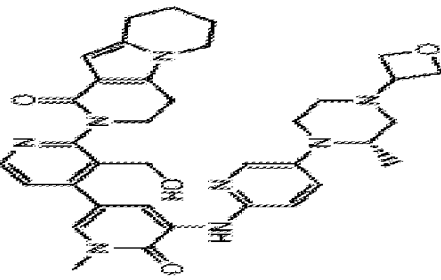
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
144		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolol[1,2-a]pirazin-1-ona	511,58	0,106
145		6-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilami-no]-6-oxi-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	681,85	0,0147

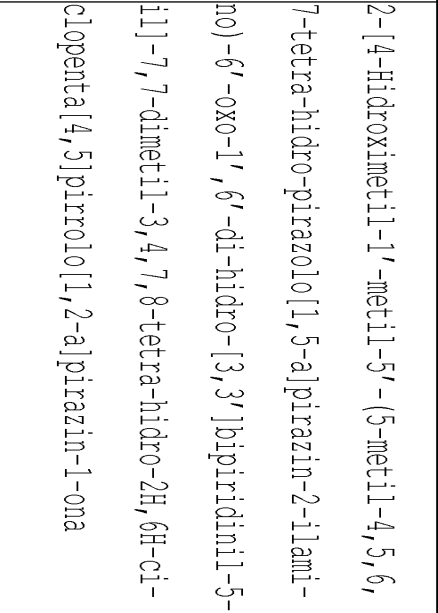
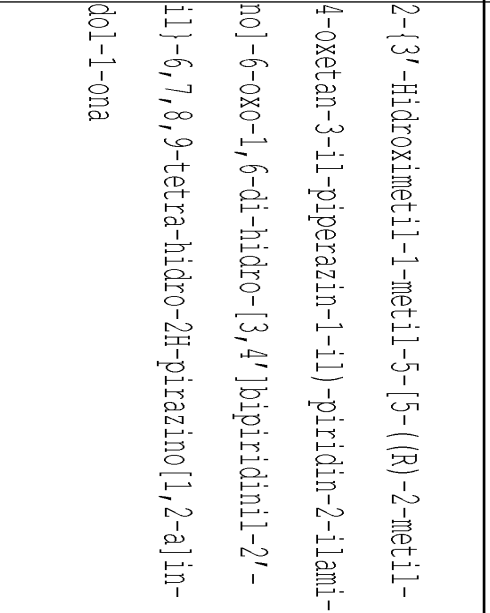
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
146		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazinol[1,2-a]indol-1-ona	515,54	0,0856
147		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona	554,64	0,32

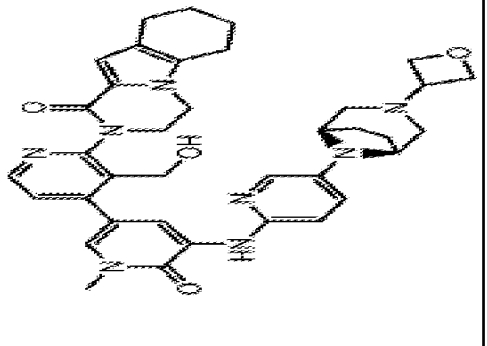
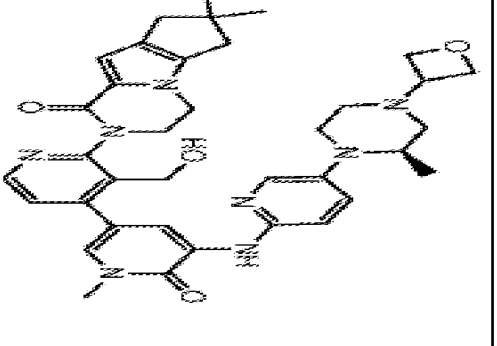
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
148		<p>2-(3'-(3-Hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino [1,2-a] indol-1-ona</p>	692, 81	5
149		<p>2-(3'-(Hidroxiometil-1-5-metil-5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il)amino]-6-oxi-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diazofluoren-1-ona</p>	650, 77	0,0454

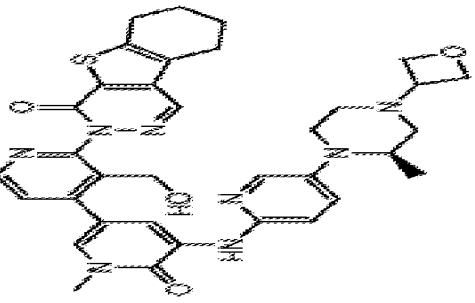
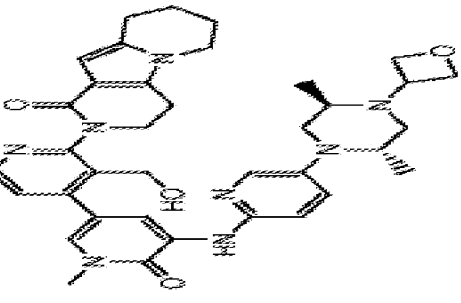
**Quadro 1.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular no sangue por SCAF (µM)	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. por SCAF (µM)
150		2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclo-penta[4,5]pirrrolol[1,2-a]pirazin-1-ona	568,67	0,0316
151		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	648,75	0,0455

**Quadro 1.**

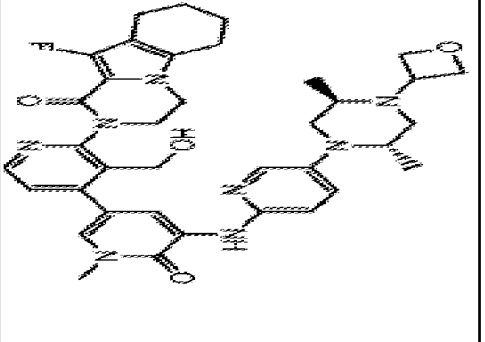
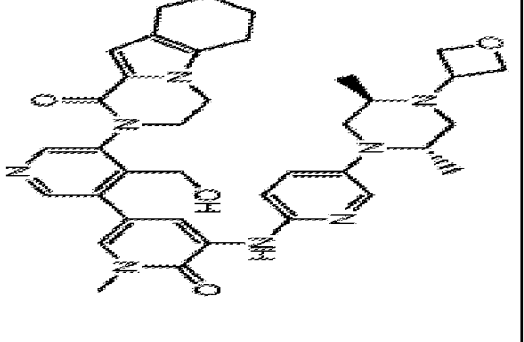
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
152		<p>2-({3'-Hidroximetil-1-metil-5-[(5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il))-piridin-2-ilamino]-6-oxi-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	662,78	0,188
153		<p>2-({3'-Hidroximetil-1-metil-5-[(5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il))-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	664,80	0,0238

**Quadro 1.**

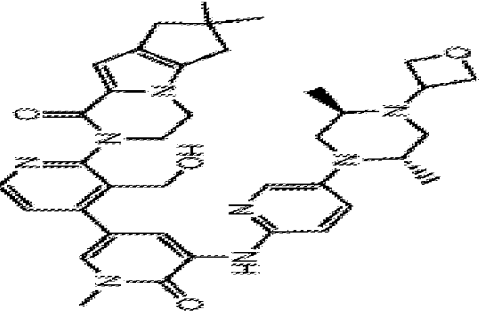
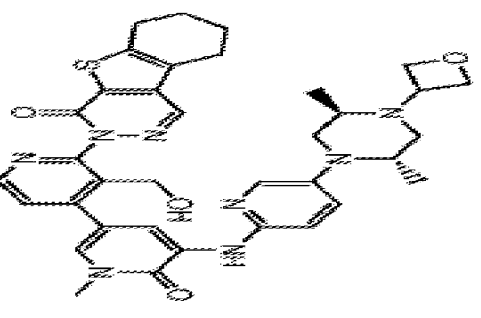
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
154		<p>3-((3'-Hidroxiometil-1-metil-5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno-[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	666,79	0,0374
155		<p>2-((5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diazafluoren-1-ona</p>	664,80	0,0454



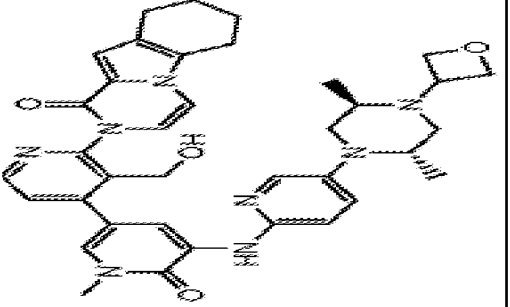
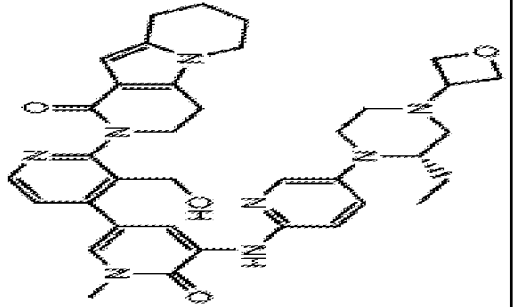
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
156		<p>2-([5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridin-2'-il]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	682,79	0,0145
157		<p>2-([5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroxi-metil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	664,80	0,0298

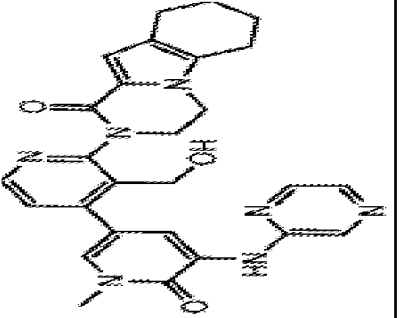
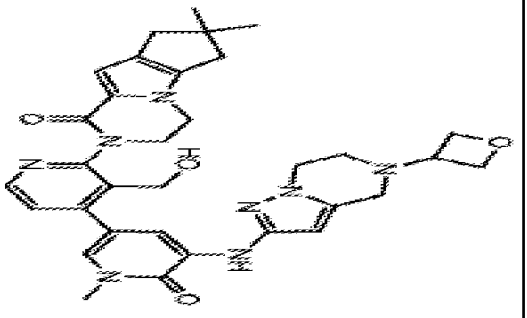
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
158		2-(5-(5-(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridini-1-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	678,82	0,020
159		3-(5-(5-(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridini-1-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	680,82	0,082

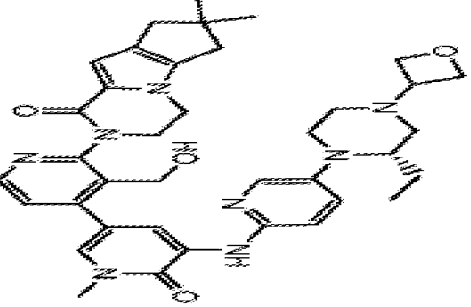
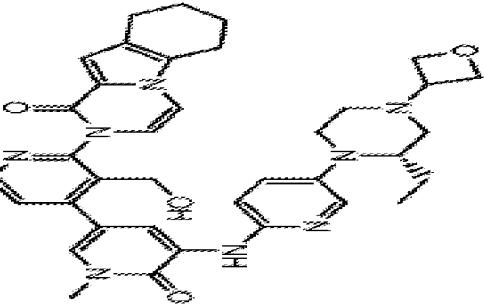
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
160		<p>2-(5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridil-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazinol-[1,2-a]indol-1-ona</p>	662,78	0,0547
161		<p>2-(5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridil-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona</p>	664,80	0,064

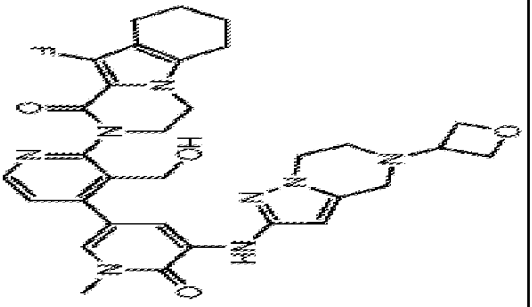
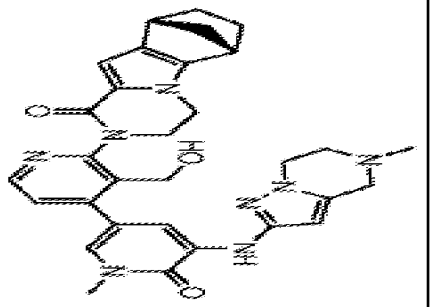
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
162		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]-indol-1-ona	497,55	0,434
163		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	610,71	0,0228

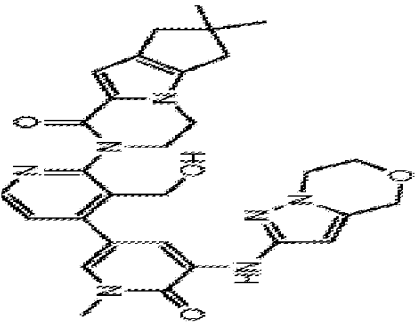
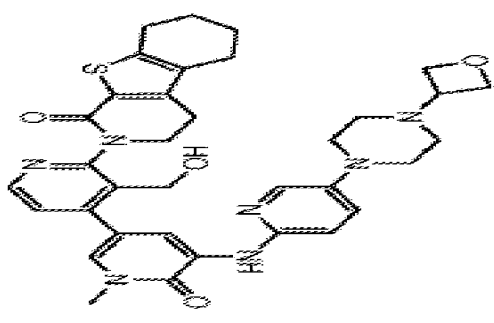
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
164		<p>2-(5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolol[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	678,82	0,029
165		<p>2-(5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	662,78	0,0417

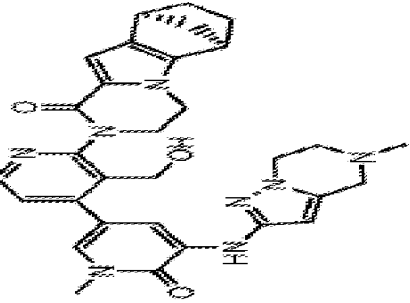
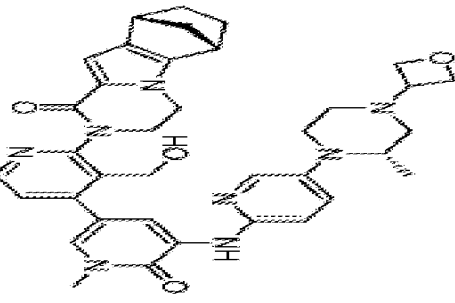
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
166		10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona	614,67	0,155
167		2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,119

**Quadro 1.**

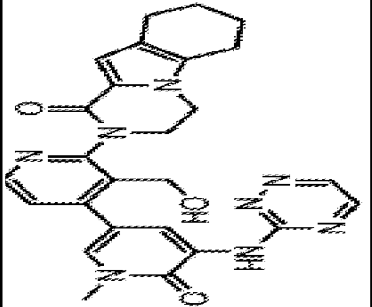
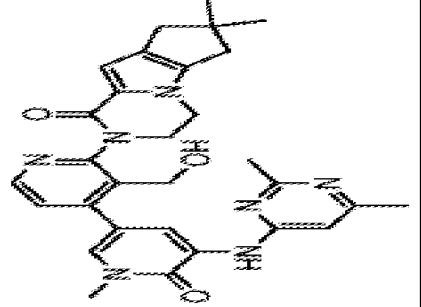
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
168		2-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-di-metil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	555,63	0,0635
169		2-(3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona	653,79	0,206

**Quadro 1.**

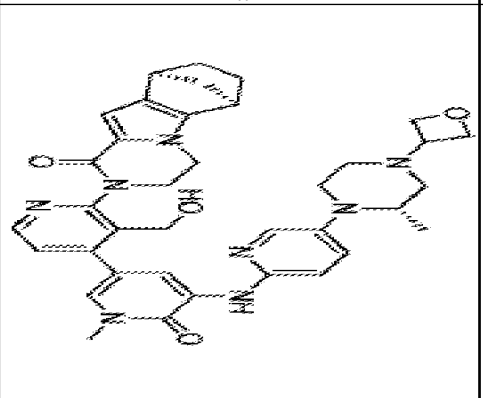
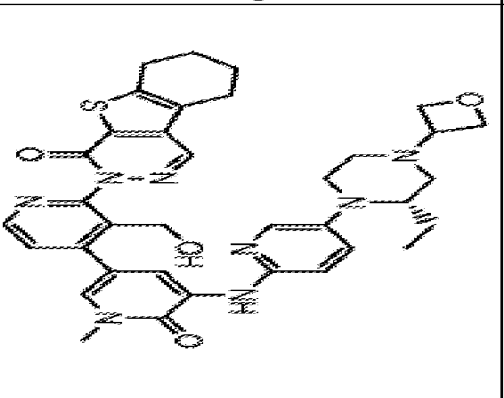
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
170		2-(3-(1-Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona	566,65	0,335
171		(1 <i>S</i> ,11 <i>R</i> )-6-[3-(1-Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]pirazin-1-il)]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo-[9.2.1.0 <sup>2,1</sup> .0 <sup>3,8</sup> ]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona	662,78	0,036



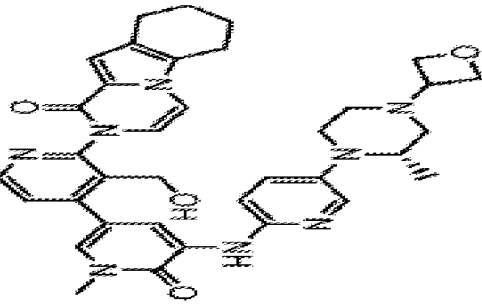
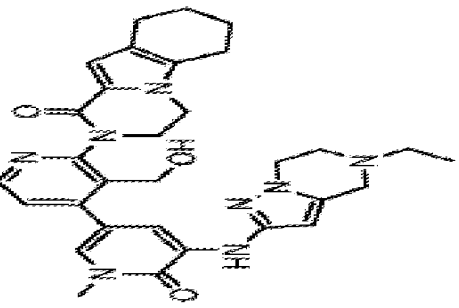
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
172		2-(4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-1(2H)-ona	498,54	5
173		2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona	539,63	1

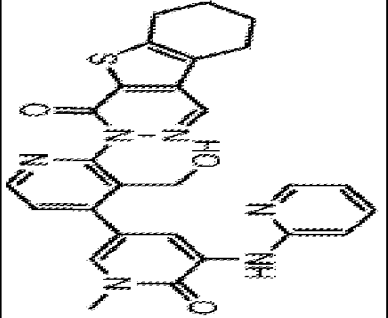
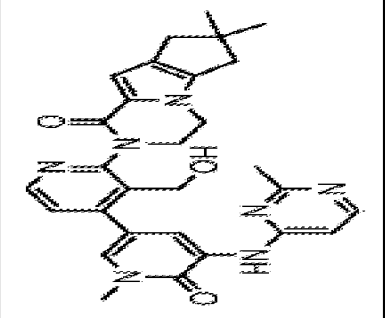
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
174		<p>(1R,11S)-6-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-({5-[2S]-2-metil-4-(oxetan-3-il)}piperazin-1-il)]-piridin-2-il]amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo-[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona</p>	662,78	0,101
175		<p>3-[5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno-[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	680,82	0,0466

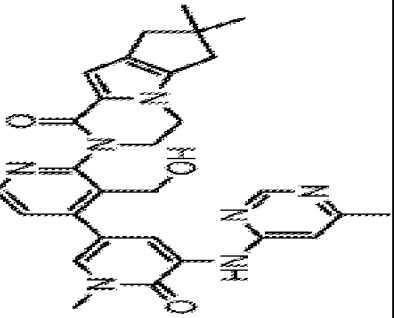
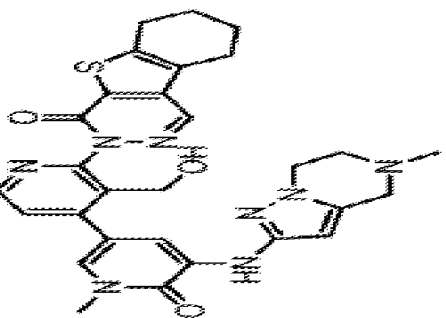
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
176		(S)-2-(3-(Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il) piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]-indol-1(2H)-ona	648,75	0,0375
177		2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroxiometil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1(2H)-ona	568,67	0,107

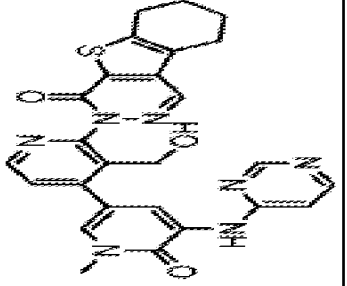
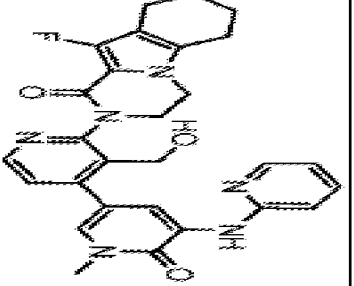
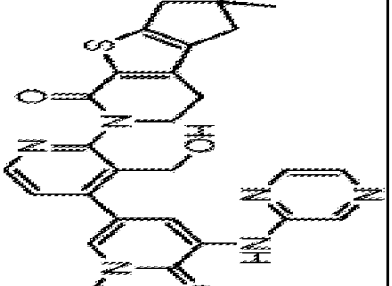
**Quadro 1.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
178		3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno-[2,3-d]piridazin-4-ona	512,58	1,1
179		2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolol[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,209

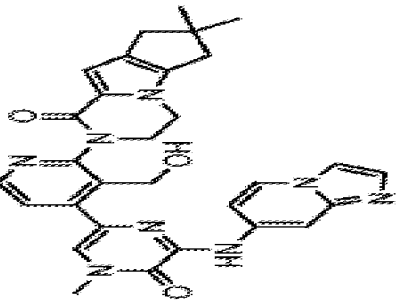
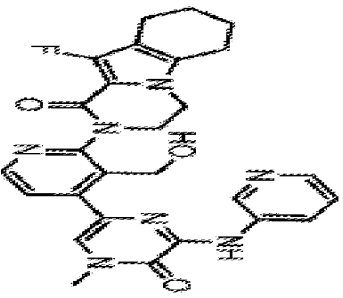
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
180		2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolol[1,2-a]pirazin-1-ona	525,60	0,245
181		3-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	570,67	0,144

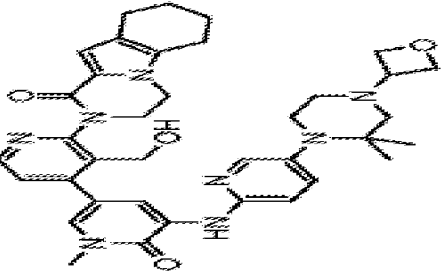
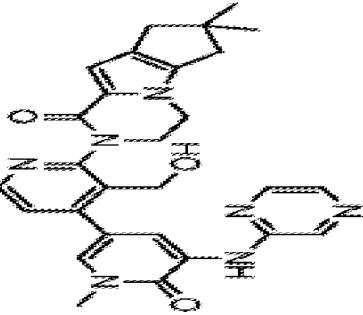
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
182		3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzol[4,5]tieno-[2,3-d]piridazin-4-ona	513,57	0,813
183		10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-1(2H)-ona	514,55	0,906
184		6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona	528,63	0,601

**Quadro 1.**

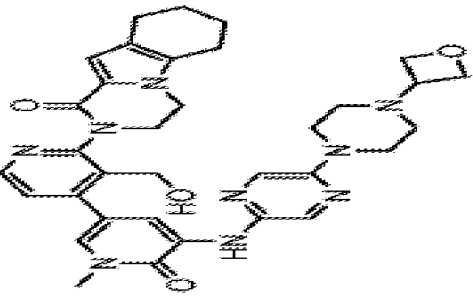
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
185		2-((3-Hidroxiometil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il)-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pira-zin-1-ona	550,61	1,3
186		10-Fluoro-2-(3-(hidroxiometil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-di-hidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropira-zino[1,2-a]indol-1(2H)-ona	515,54	1,6

**Quadro 1.**

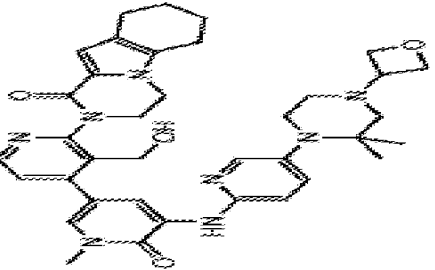
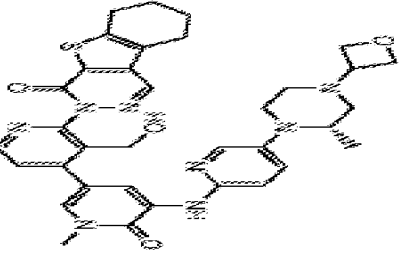
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
187		2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il) piridin-2-il amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil) piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino [1,2-a] indol-1 (2H)-ona	664,80	0,0451
188		2-[3'-Hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-il amino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclo-penta[4,5]pirrolol[1,2-a]pirazin-1-ona	511,57	0,601



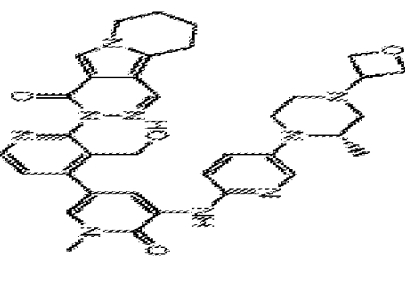
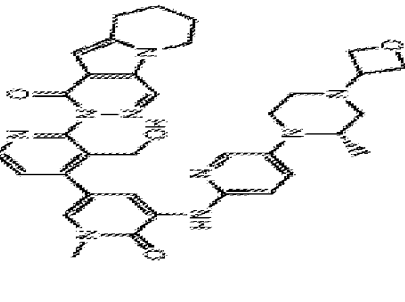
**Quadro 1.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Peso molecular	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
189		<p>2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona</p>	637, 73	0,652

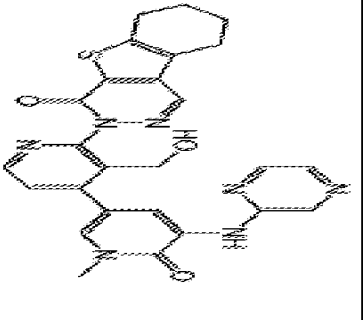
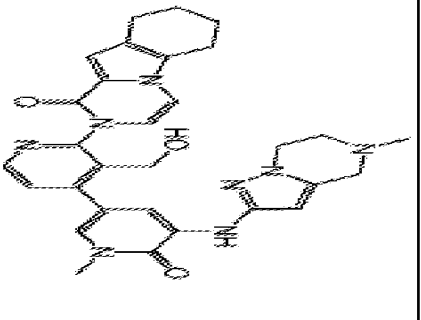
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
190		<p>2-[4-[5-[[5-[2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,0704
191		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,0435

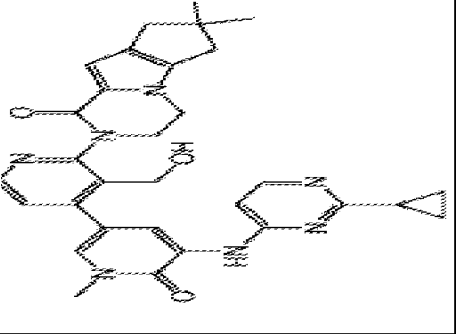
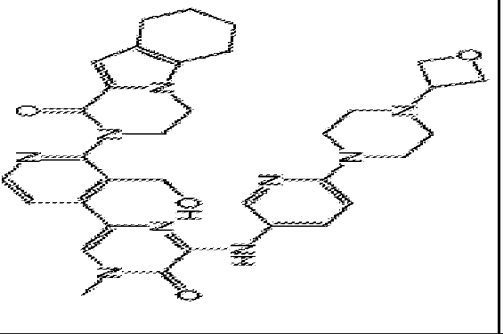
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
192		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona</p>	<p>1,1</p>
193		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona</p>	<p>0,0995</p>

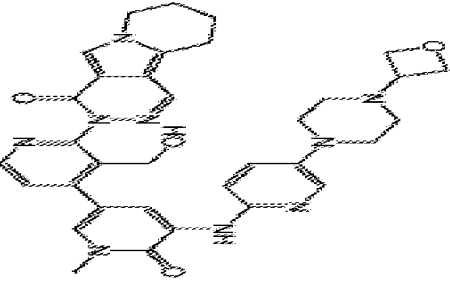
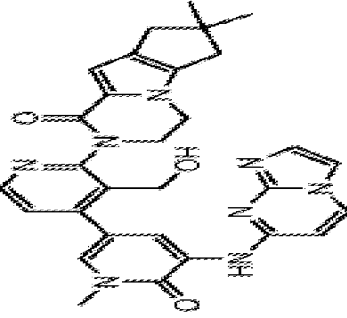
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
194		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno-[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	1,2
195		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,101

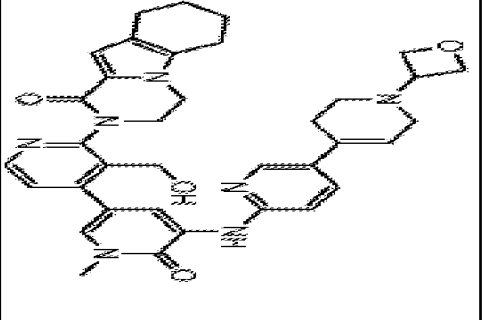
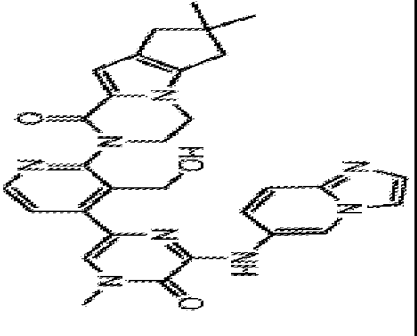
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
196		<p>3-[4-[5-[(2-Ciclopropil]pirimidin-4-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroclíclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,325
197		<p>2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	2,3

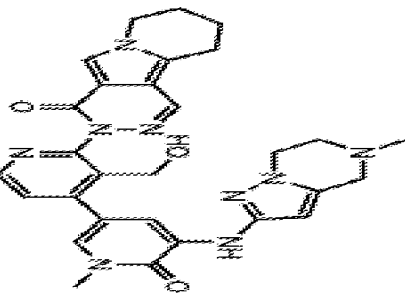
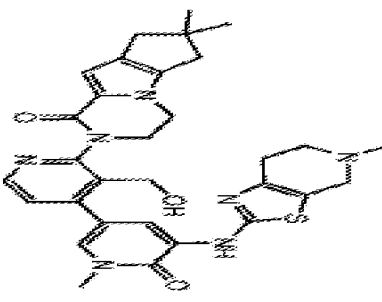
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
198		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona	6
199		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,934

**Quadro 2.**

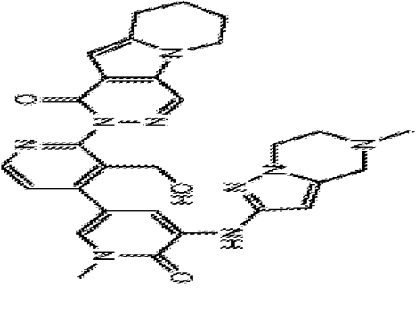
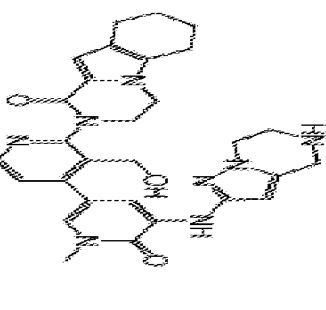
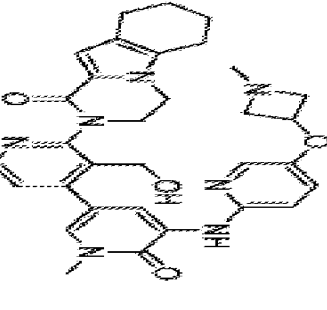
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
200		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)]-3,6-di-hidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,636
201		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	3,3

**Quadro 2.**

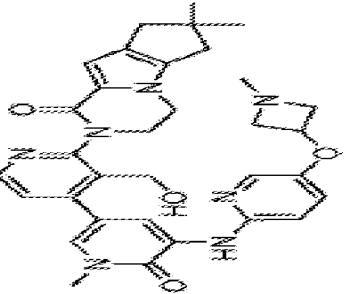
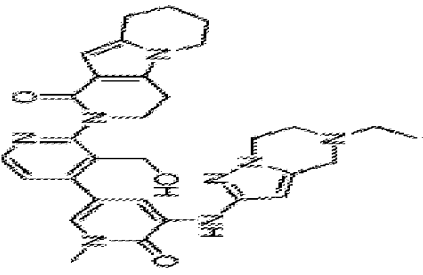
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
202		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizino-4-ona</p>	7,3
203		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-penta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0605



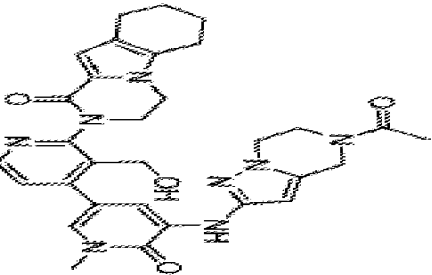
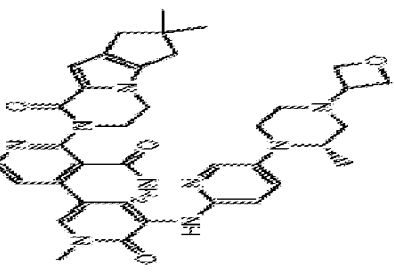
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
204		2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizina-1-ona	0,436
205		2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piri-dil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,114
206		2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidina-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,15

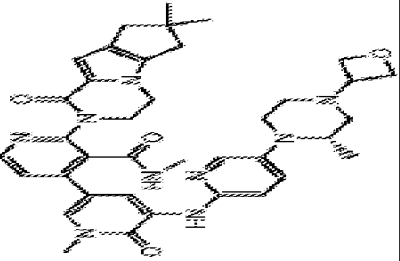
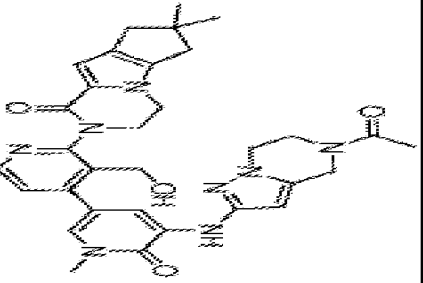
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
207		3-[(3-(Hidroxiometil)-4-[[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-íl)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]pirrol[3,5-b]-pirazin-4-ona	0,0414
208		2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-íl)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizín-1-ona	0,58

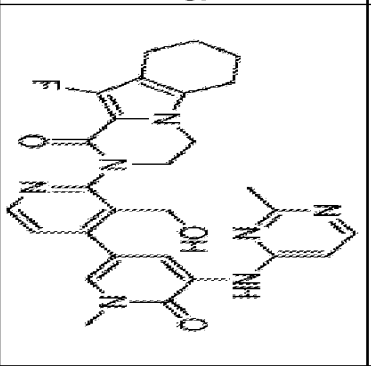
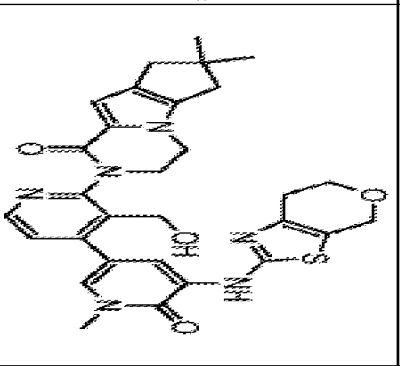
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
209		<p>2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-11) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,116
210		<p>2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]-pirrrolol[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida</p>	0,914

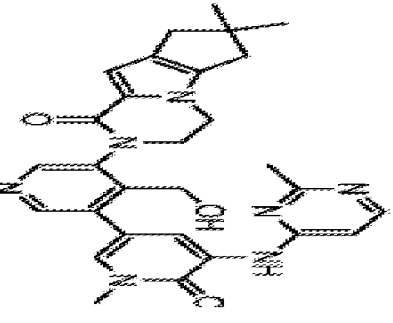
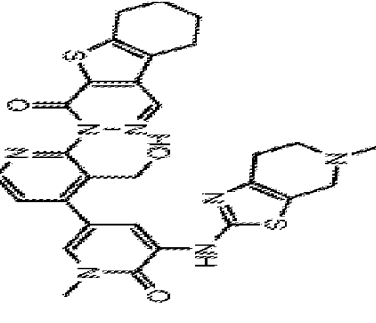
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
211		<p>2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]-amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida</p>	2,1
212		<p>3-[4-[5-[5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0152

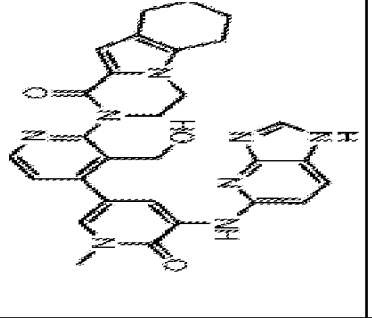
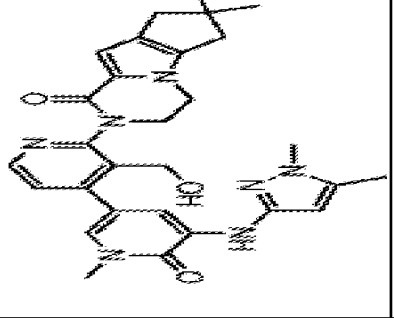
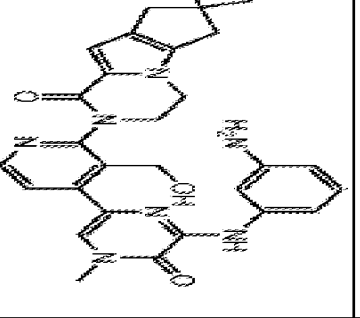
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
213		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il) amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,62
214		3-[4-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-di-metil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,124

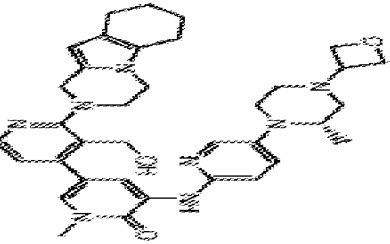
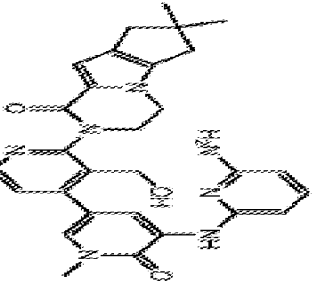
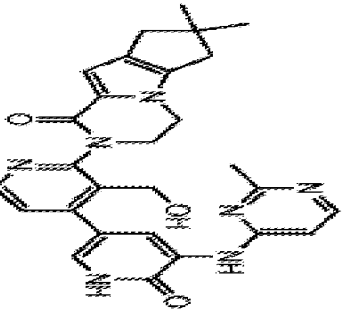
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
215	 The structure of compound 215 consists of a central pyridine ring substituted at the 3-position with a 1,2,6,8-tetrahydrocyclopenta[3,4]pyrrolo[3,5-b]pirazin-4-one ring system. At the 6-position of the pyridine ring, there is a 2-amino-3-(4-(hydroxymethyl)-5-(1-methyl-5-(2-methylpyrimidin-4-yl))-amino)-6-oxo-3-pyridyl group. The pyrimidine ring has a methyl group at the 2-position and a hydroxymethyl group at the 5-position.	3-[4-(Hidroxiometil)-5-[1-metil-5-[(2-metil]pirimidin-4-il)]-amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,457
216	 The structure of compound 216 is a complex polycyclic system. It features a central pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-(1-methyl-5-(5-methyl-6,7-dihydro-3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona group. The thiazolo ring system is fused to a benzene ring, which is further fused to a pyridazine ring.	3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,357

**Quadro 2.**

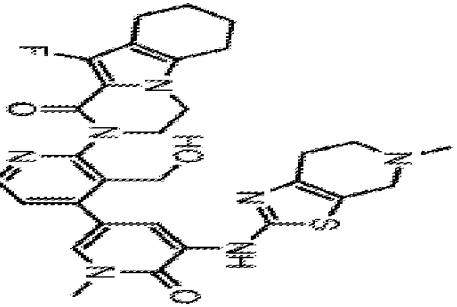
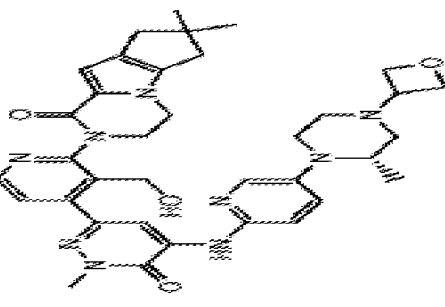
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
217		2-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	2,9
218		3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0741
219		3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,204

**Quadro 2.**

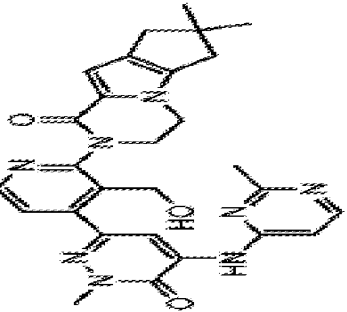
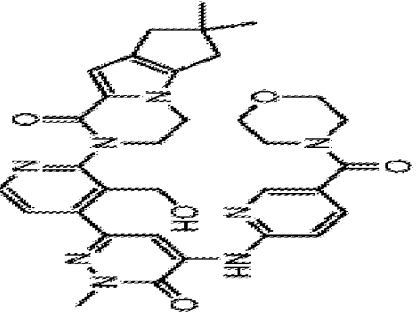
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
220		5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexa-hidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)]-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona	1,6
221		3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,121
222		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,178



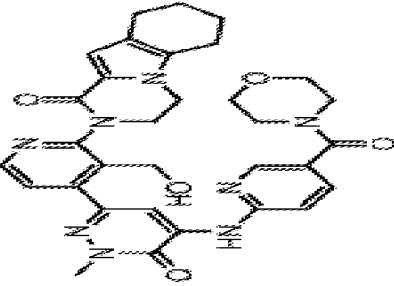
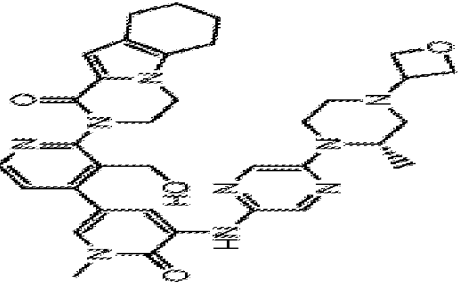
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
223		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il) amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,43
224		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il]-2-piridil] amino)-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0307

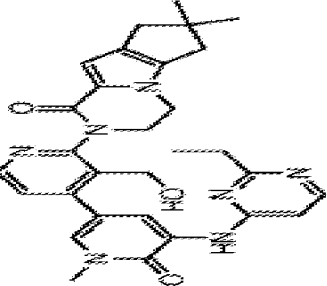
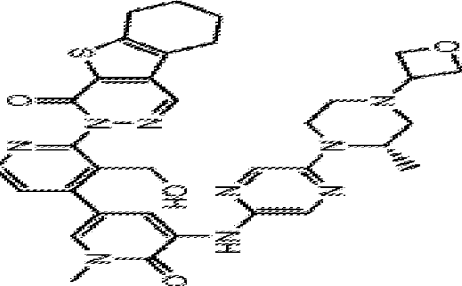
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
225		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(2-metilimidin-4-il)-amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,766
226		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,117

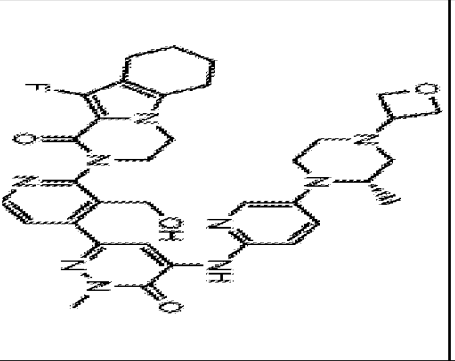
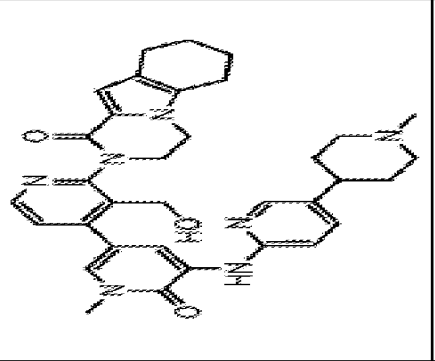
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
227		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbo- nil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3, 4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,73
228		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxe- tan-3-il]piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piri- dil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]in- dol-1-ona</p>	0,369

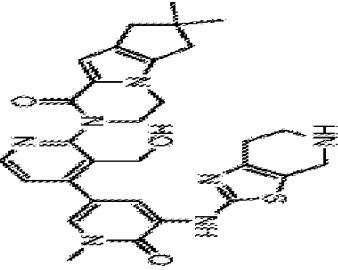
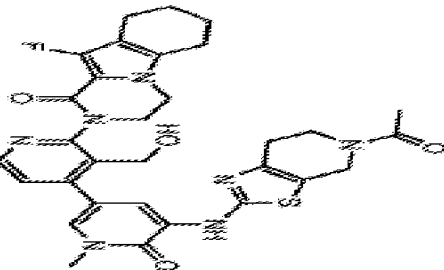
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
229		<p>3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,583
230		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]pirazin-2-il] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,179

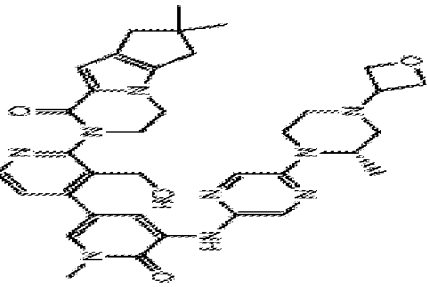
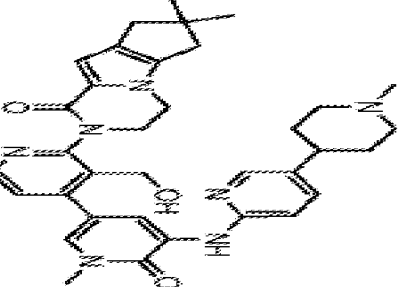
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
231		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-1-ona	0,0624
232		2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,0518

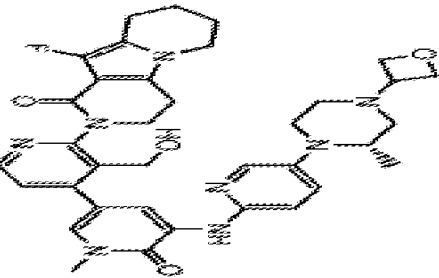
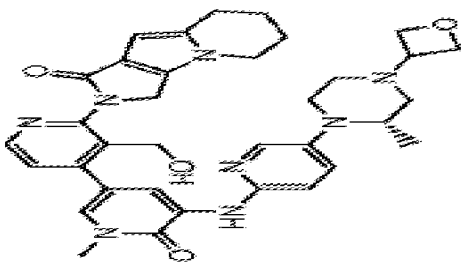
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
233		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0657
234		<p>2-[4-[5-(1-Acetil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1-ona</p>	0,183

**Quadro 2.**

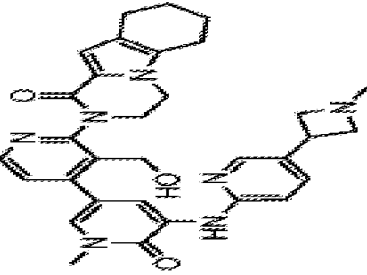
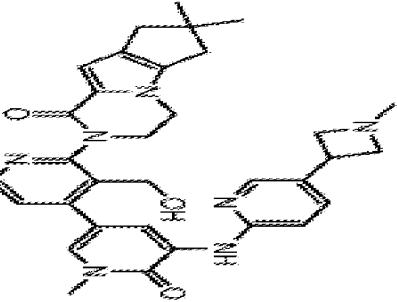
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
235		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta-[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,112
236		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidin-2-piridil)]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0336

**Quadro 2.**

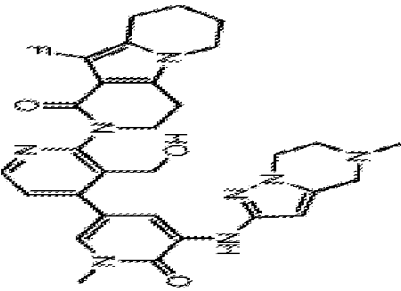
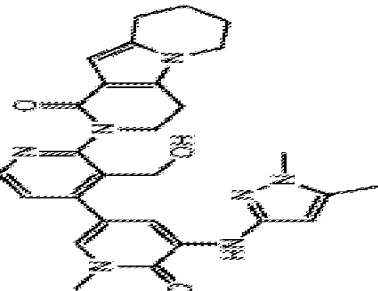
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
237		<p>10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4b]-indolizina-1-ona</p>	0,0461
238		<p>2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrololo[3,4-b]indolizina-3-ona</p>	5



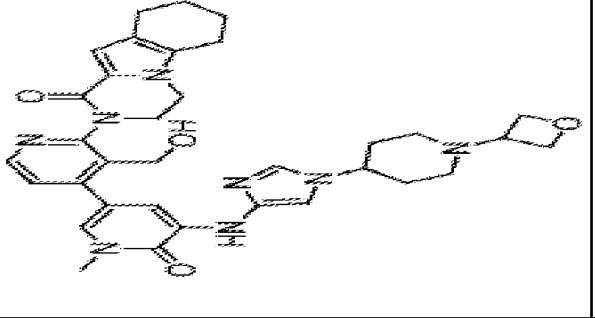
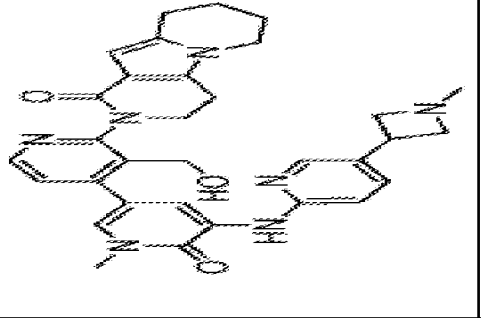
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
239		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidino-3-yl)]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,153
240		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidino-3-yl)]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0229

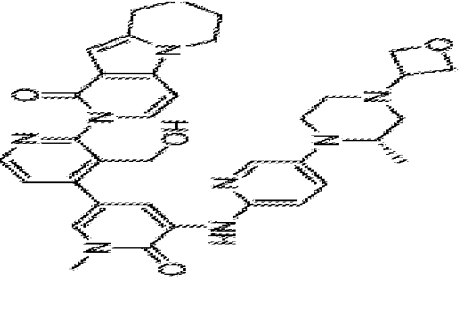
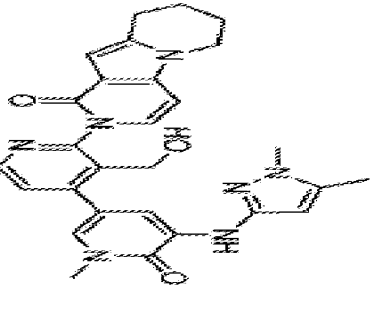
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
241		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	0,19
242		2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona	1,2

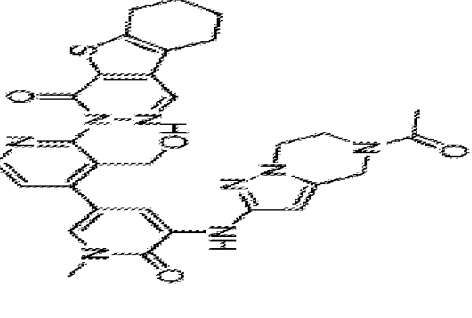
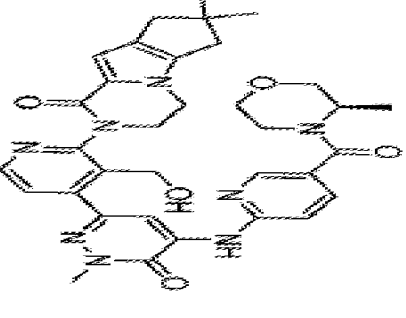
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
243		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)]-4-piperidil]]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	2,8
244		<p>2-[3-(Hidroxiometil)-4-[[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidid-3-il)]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizín-1-ona</p>	0,138

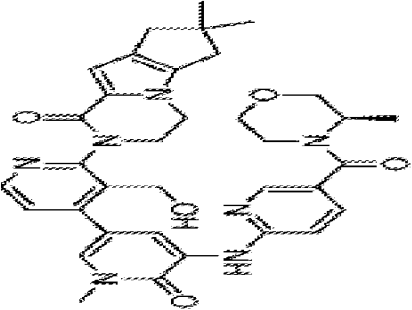
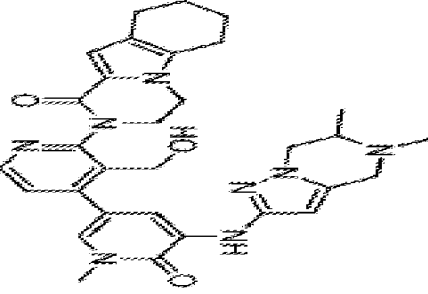
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
245		<p>2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona</p>	0,065
246		<p>2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona</p>	1,7

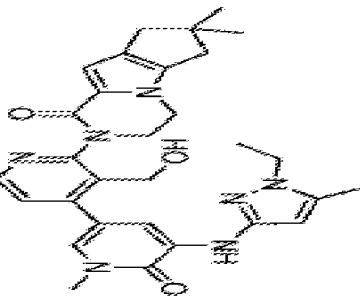
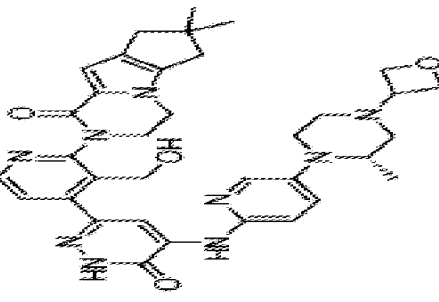
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
247		3-[4-[5-(1-(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil)]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,145
248		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfoli-no-4-carbonil]-2-piridil] amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociiclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0703

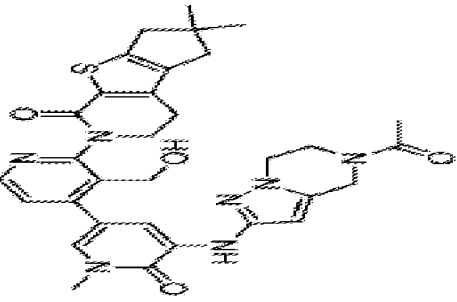
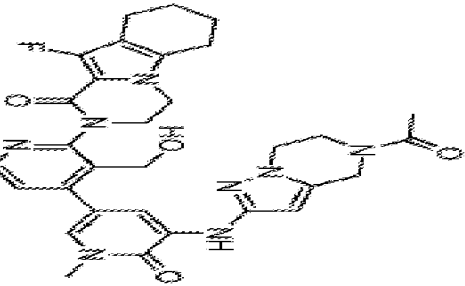
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
249		3-[3-(3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolil-no-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0177
250		2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,171
251			

**Quadro 2.**

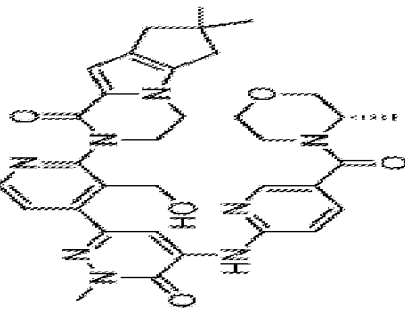
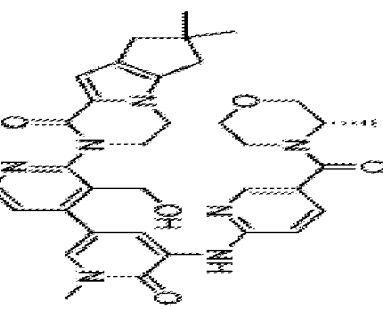
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
252		<p>3-[4-[5-[(1-Et-11-5-metil-pirazol-3-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroclíclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,252
253		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il]-2-piridil] amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroclíclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0164

**Quadro 2.**

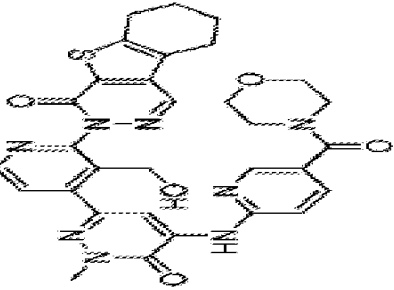
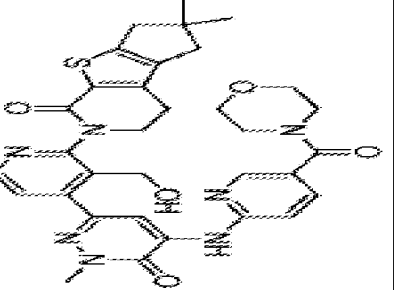
N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
254		<p>3-[4-[5-(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]-tieno[1,3-c]piridin-4-ona</p>	0,0373
255		<p>2-[4-[5-(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1-ona</p>	0,094



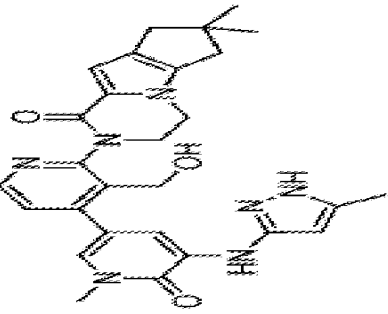
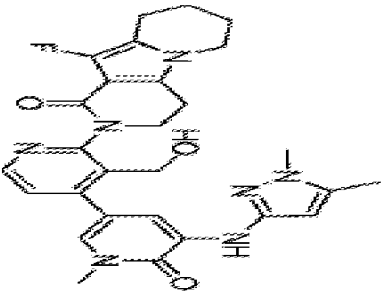
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
256		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfoli- no-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,08
257		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfoli- no-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0216

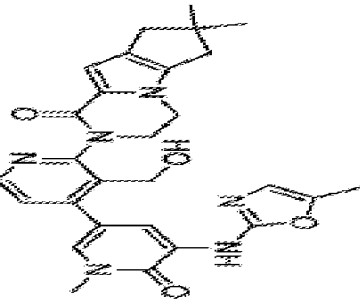
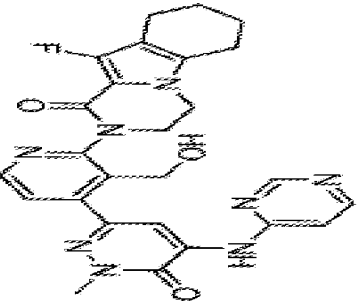
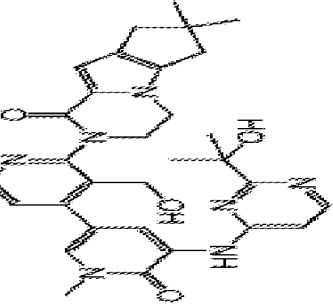
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
258		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbo- mil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]- 6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,646
259		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbo- mil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]- 7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropenta[3,4]tieno[1,3- c]piridin-4-ona</p>	0,301

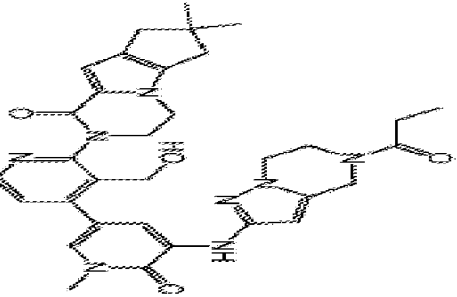
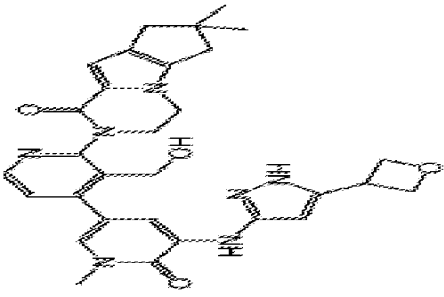
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
260		3-[3-(4-Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0606
261		2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona	2,9

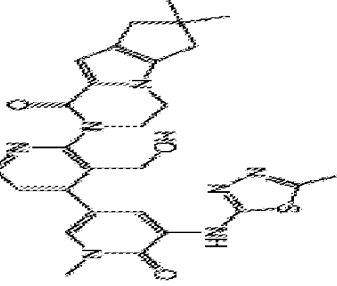
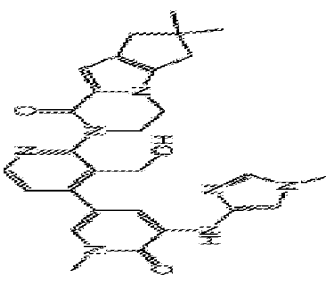
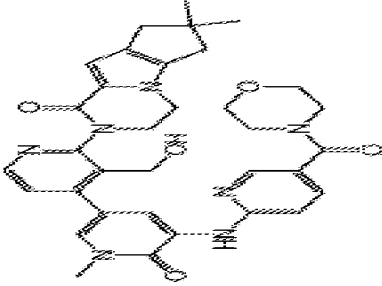
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
262		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,577
263		<p>10-Fluoro-2-[3-(hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	2,2
264		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[(2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirimidin-4-il]amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,653

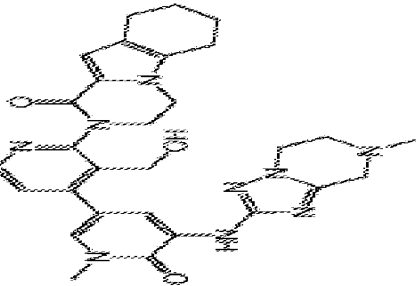
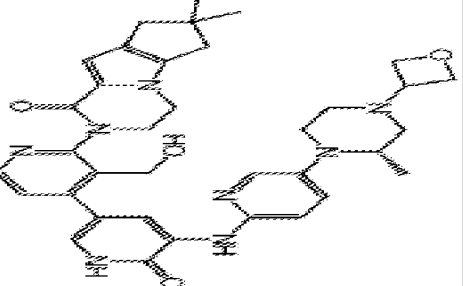
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
265		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocllopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0091
266		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocllopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0293

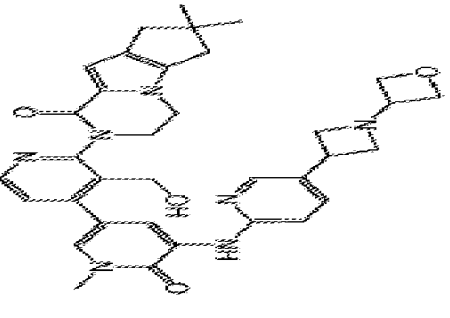
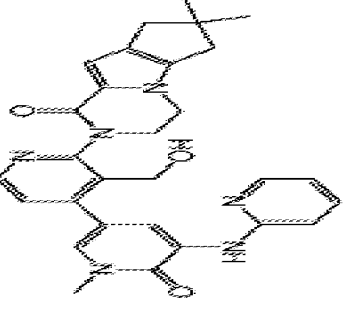
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
267		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,225
268		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,212
269		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0251

**Quadro 2.**

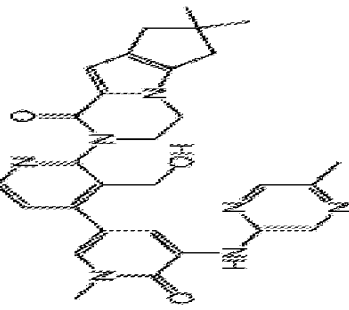
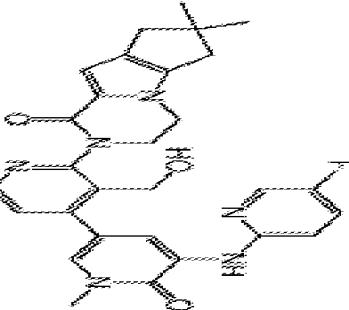
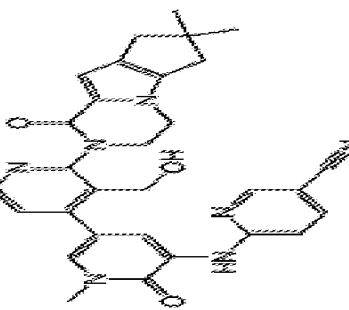
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
270		2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-di-hidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	5,9
271		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta-[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0245

**Quadro 2.**

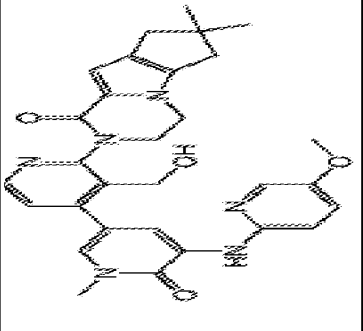
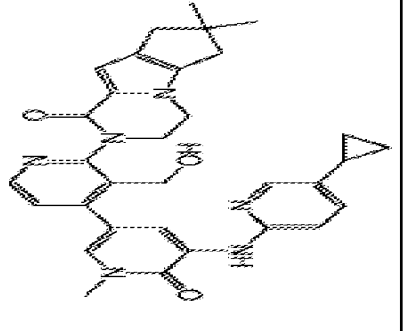
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
272		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)aze-tidin-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,034
273		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiclo-penta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,299



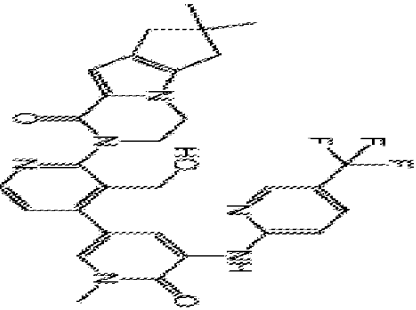
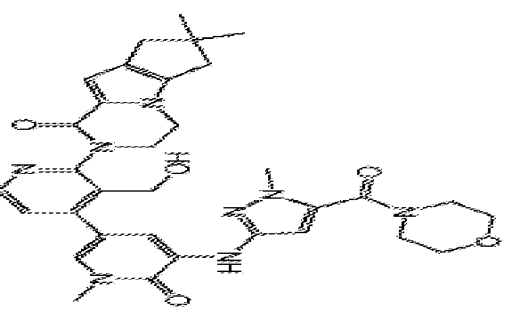
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
274		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,466
275		3-[4-[5-[5-Fluoro-2-pindil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,423
276		6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridino-3-carbonitrilo	0,358

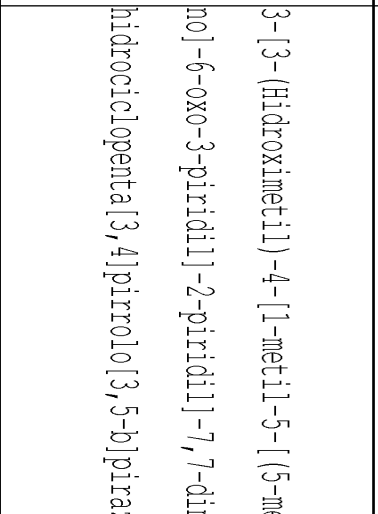
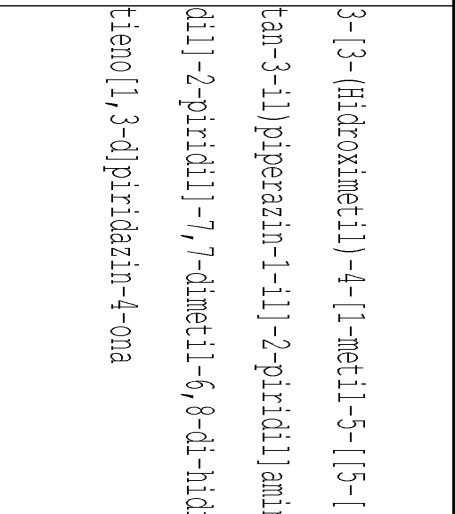
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
277		3-[3-(4-Hidroximetil)-4-[5-(5-metoxi-2-piridil) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-6-oxo-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocilopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,339
278		3-[4-[5-(5-Ciclopropil-2-pindil) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocilopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	3,2

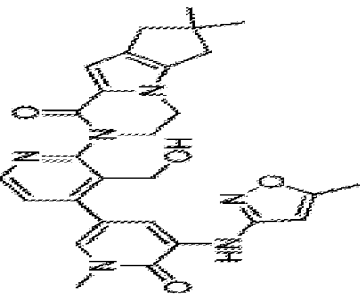
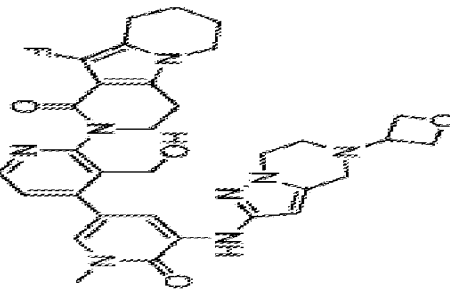
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
279		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	2,1
280		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolino-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0141

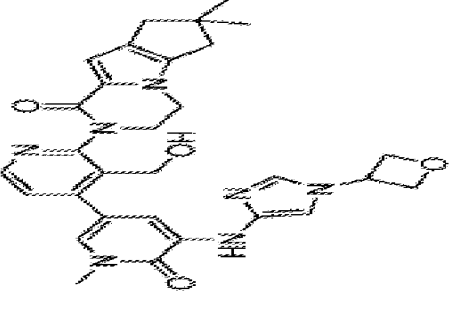
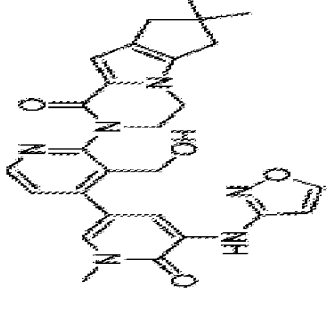
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
281		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,718
282		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]-tieno[1,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,0174

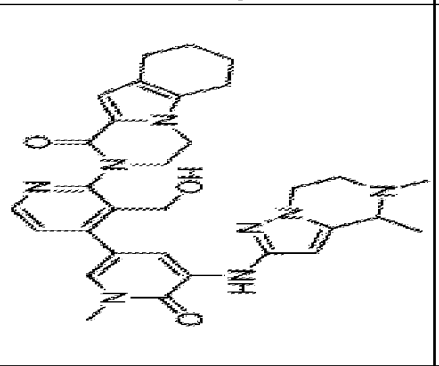
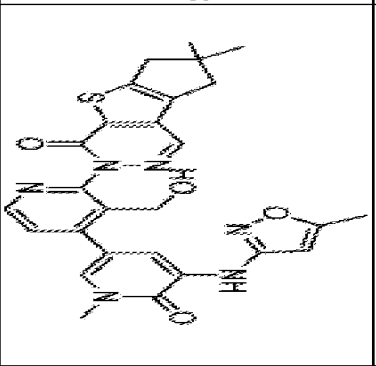
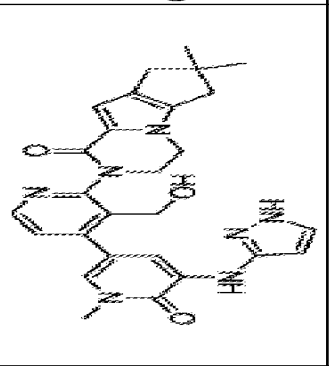
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
283		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)]-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazín-4-ona	0,143
284		10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-(oxetan-3-il))-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizín-1-ona	0,131

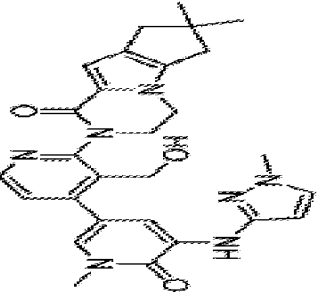
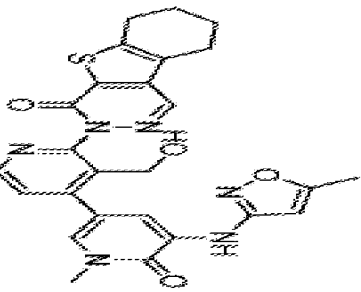
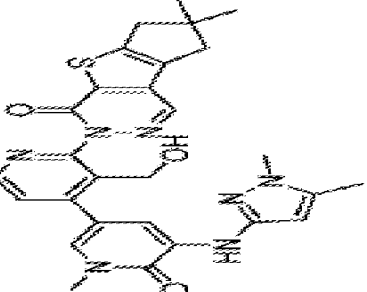
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
285		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il) imidazol-4-il] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-penta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,175
286		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-penta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,167

**Quadro 2.**

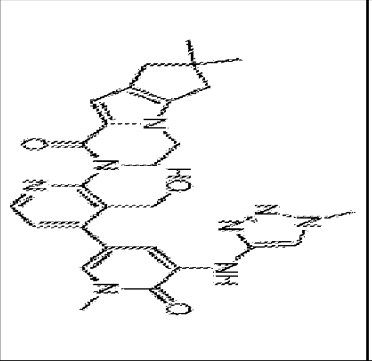
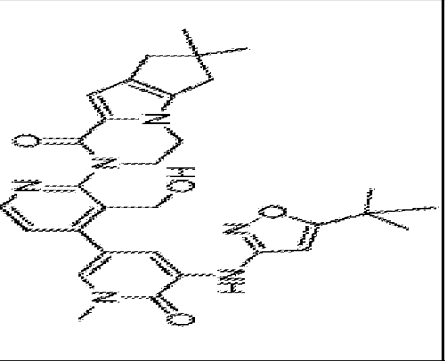
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
287		2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona	0,127
288		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrocioclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,229
289		3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-il)-amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona	0,214

**Quadro 2.**

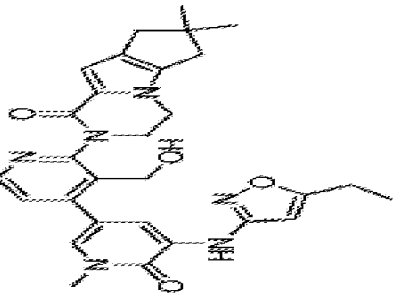
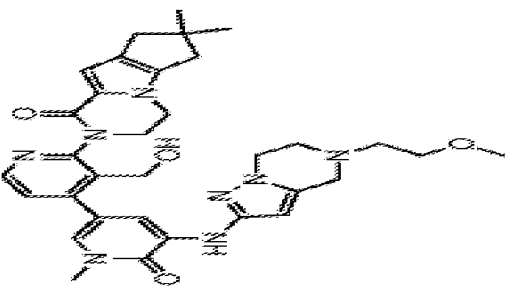
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
290		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(1-metil]pirazol-3-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,113
291		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil]isoxazol-3-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidroben-zotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona	0,843
292		3-[4-[5-[(1,5-Dimetil]pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrocioclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona	0,118



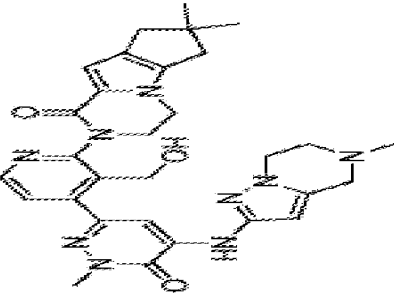
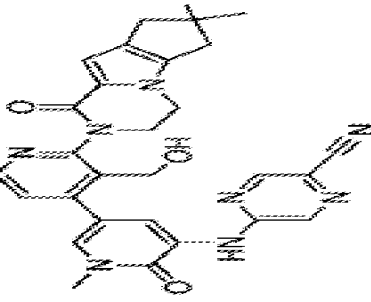
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
293		<p>3-[3-(4-(Hidroxiometil))-4-[[1-metil-5-[(1-metil)triazol-4-il)]-amino]-6-oxo-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0691
294		<p>3-[4-[5-[(5-terc-Butil)isoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,276

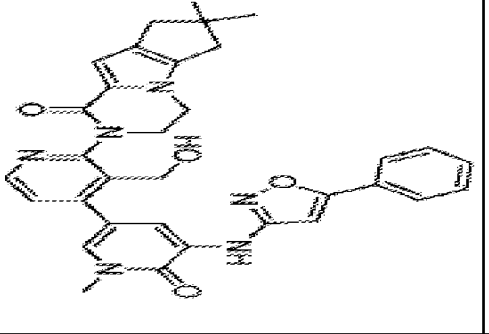
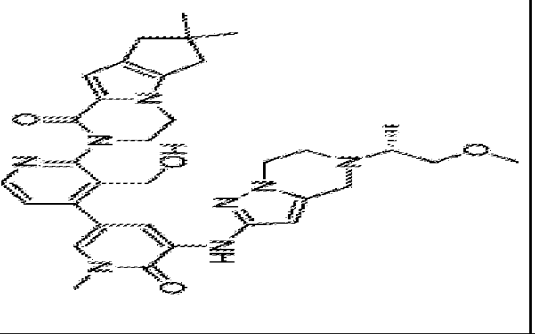
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
295		3-[4-[5-[ (5-Etilisoxazol-3-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,134
296		3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[ (2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il] amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0193

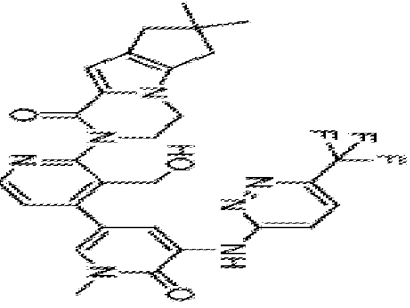
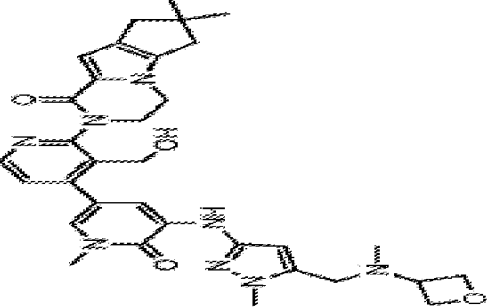
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
297		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta-[3,4]pirrrol[3,5-b]pirazin-4-ona	0,14
298		5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta-[3,4]pirrrol[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroxiometil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazino-2-carbonitrilo	0,869

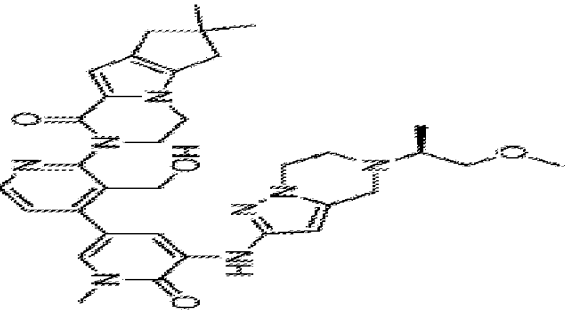
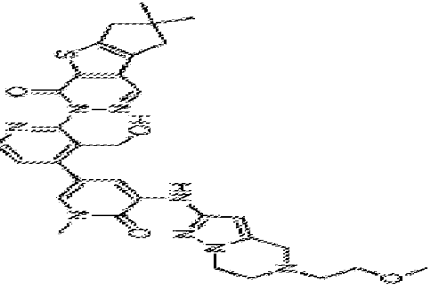
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
299		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il) amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	2,1
300		<p>(R)-2-(3'-(Hidroxiometil)-5-((5-(1-metoxipropil)-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-il) amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	0,024

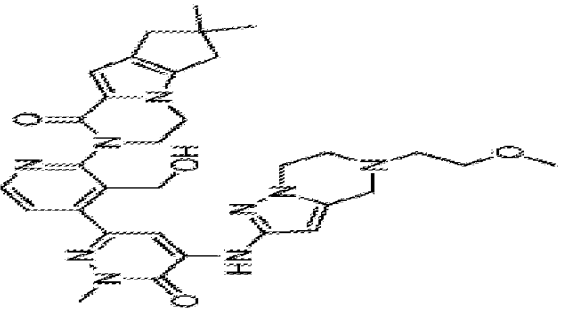
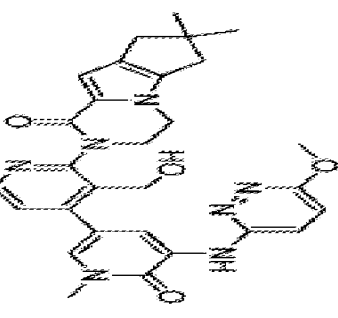
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
301		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	1,3
302		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0228

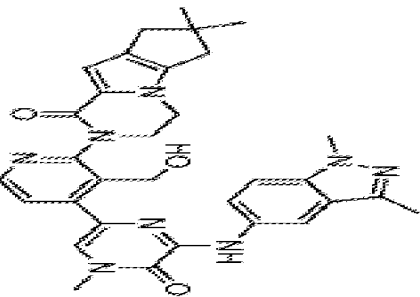
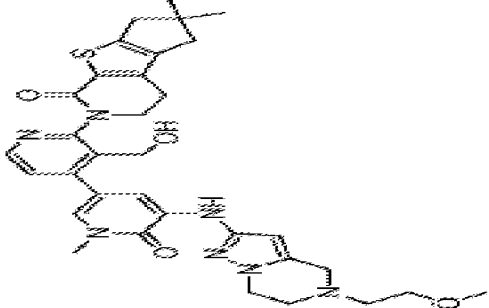
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
303		<p>(S)-2-(3'-(Hidroxiometil) -5-( (5-(1-metoxipropil-2-il) -4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-il) amino) -1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il) -7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	0,0179
304		<p>3-[3-(Hidroxiometil) -4-[5-[[5-(2-metoxietil) -6,7-di-hidro-4H-pirazolol[1,5-a]pirazin-2-il] amino] -1-metil-6-oxo-3-piridil] -2-piridil] -7,7-dimetil-6,8-di-hidro-ciclopenta[3,4]-tieno[1,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,04

**Quadro 2.**

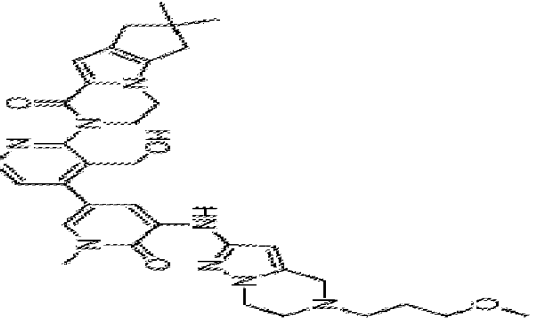
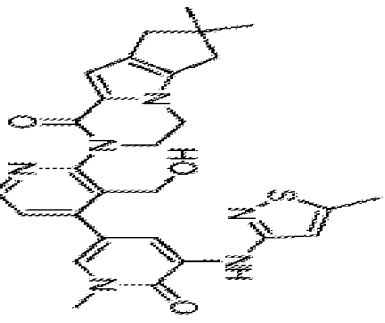
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
305		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-clopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0832
306		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[5-(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-clopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,602

**Quadro 2.**

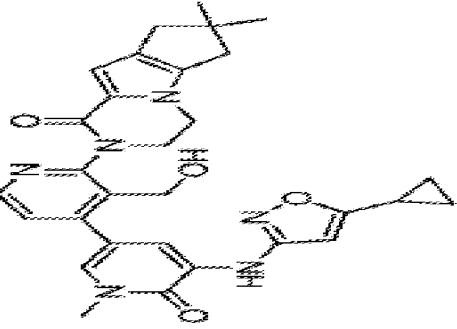
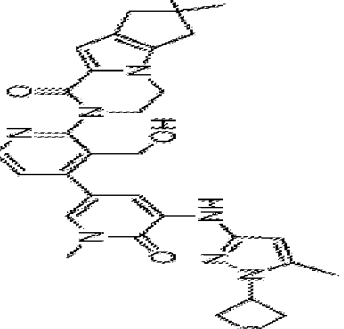
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
307		<p>3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	
308		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona</p>	<p>0,0546</p>



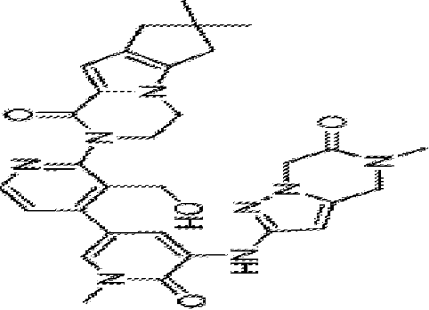
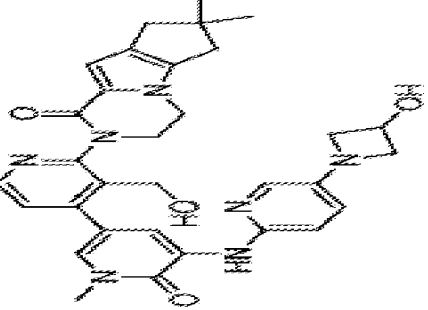
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
309		<p>3-[3-(3-(Hidroximetil)-4-[[5-[[5-(3-metoxipropil))-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0398
310		<p>3-[3-(3-(Hidroximetil)-4-[[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,119

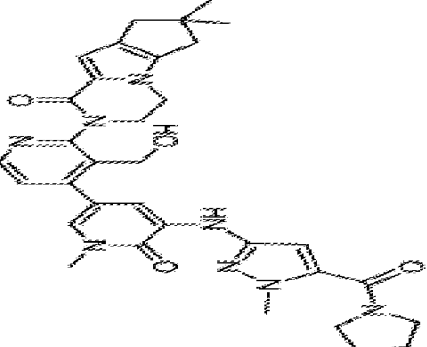
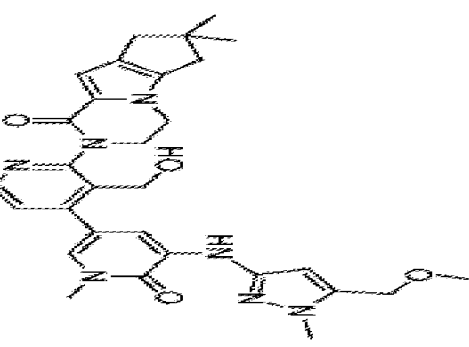
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
311		<p>3-[4-[5-[(5-Ciclopropil)isoxazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,158
312		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocioclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	5,6

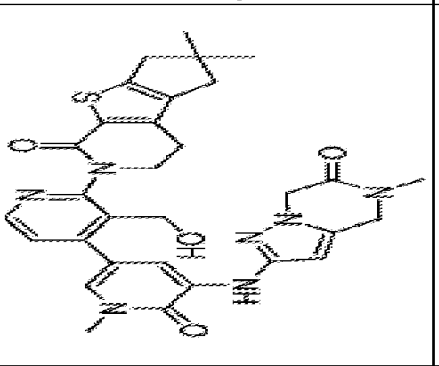
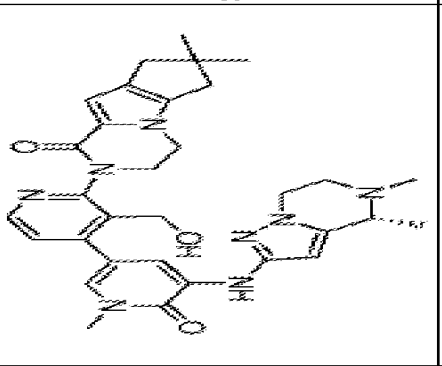
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
313		<p>3-[(3-(4-hidroxiometil) -4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-il) amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0191
314		<p>3-[(4-[5-[[5-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-piridil] amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxiometil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0446

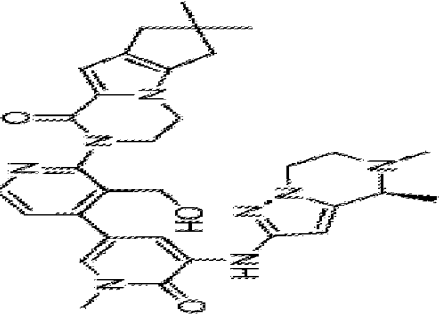
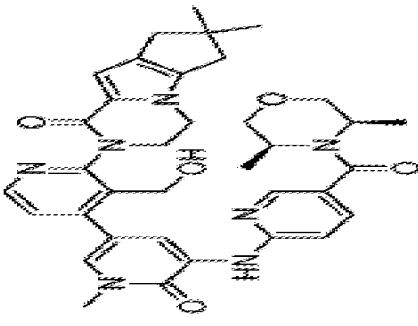
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
315		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidino-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,015
316		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0202

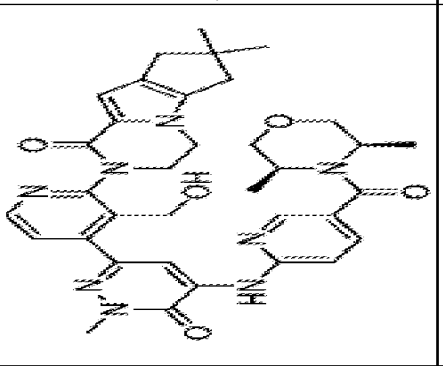
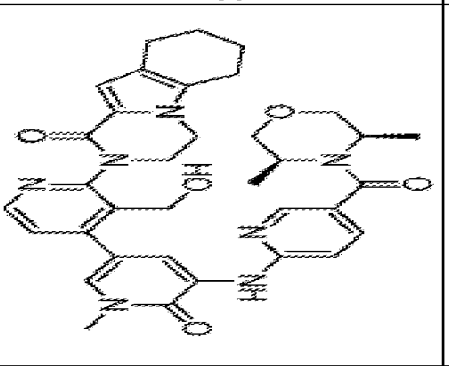
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
317		<p>3-[3-(4-Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]-tieno[1,3-c]piridin-4-ona</p>	0,0586
318		<p>(R)-2-(5-[(4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)]amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il]-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	0,108

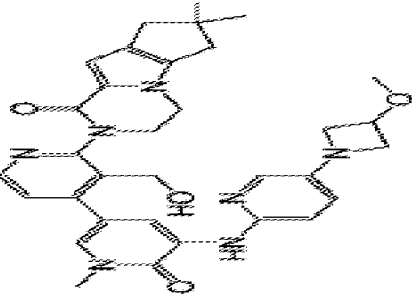
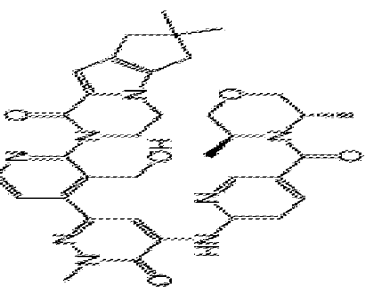
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
319		<p>(S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolol[1,5-a]-pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrrolol[1,2-a]pirazin-1-ona</p>	0,0167
320		<p>3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]-pirrrolol[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0468

**Quadro 2.**

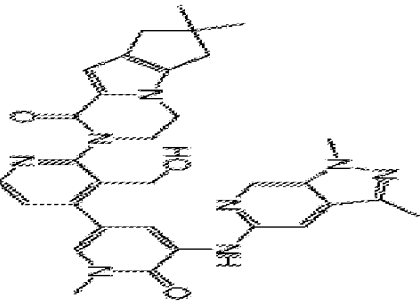
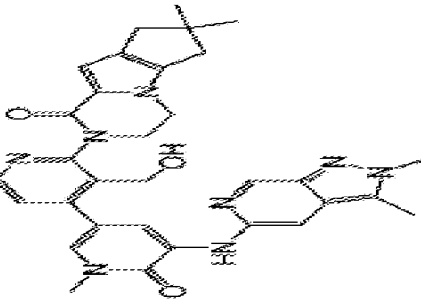
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
321		<p>3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocloropentat[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,112
322		<p>2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona</p>	0,0796

**Quadro 2.**

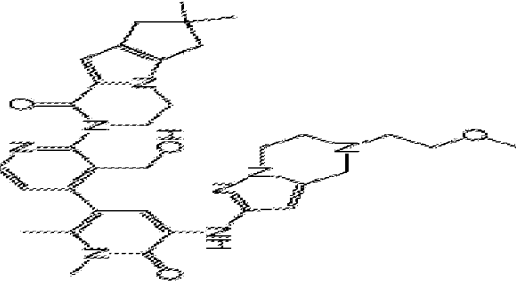
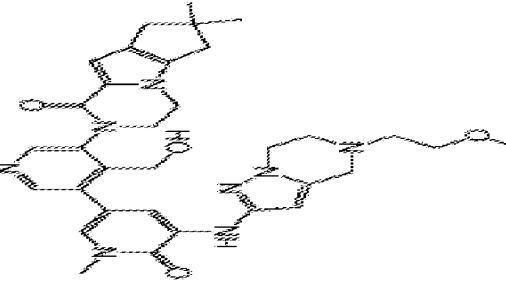
Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
323		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-piridil] amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,279
324		3-[4-[5-[5-[5-(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil] amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,0858



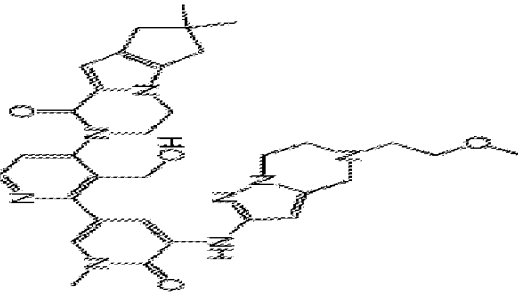
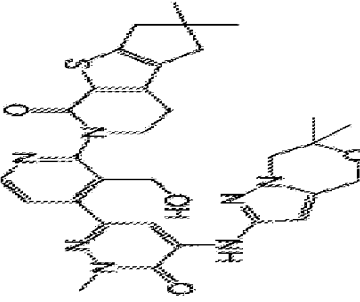
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
325		3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-di-metil-1,2,6,8-tetra-hidroclíclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pi-razin-4-ona	1,4
326		3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-di-metil-1,2,6,8-tetra-hidroclíclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]pi-razin-4-ona	1,4

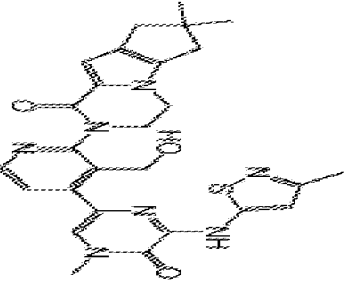
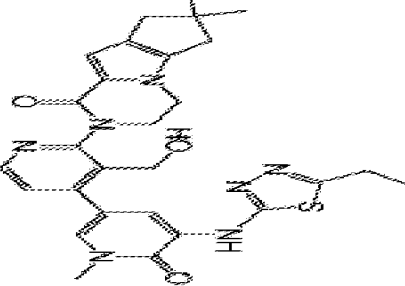
**Quadro 2.**

N <sup>o</sup> .	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
327		<p>3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-penta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	2,2
328		<p>3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-penta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0124

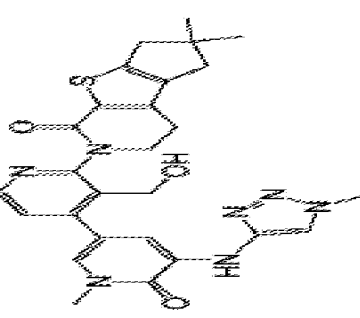
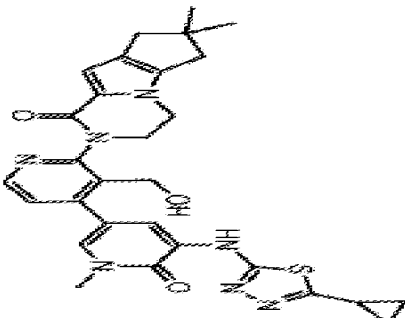
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
329		3-[[3-(Hidroxi-metil)-2-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-pi-ridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-pen-ta[3,4]pirrolol[3,5-b]pirazin-4-ona	0,11
330		3-[[4-[[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolo[5,1-c][1,4]oxa-zin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroxi-metil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclo-pen-ta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,235

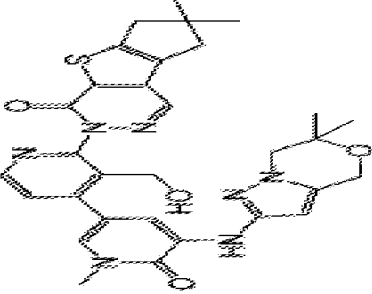
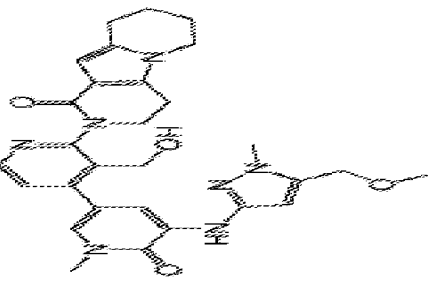
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
331		<p>3-[3-(4-(Hidroxiometil))-4-[4-metil-6-[(3-metil)isotiazol-5-il)]-amino]-5-oxo-pirazina-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociiclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazina-4-ona</p>	
332		<p>3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociiclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazina-4-ona</p>	<p>0,0919</p>

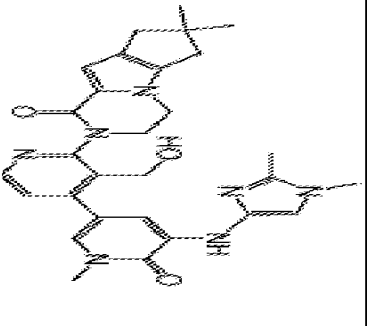
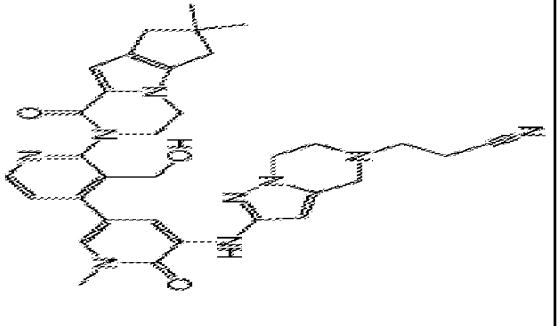
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
333		3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiciclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona	0,209
334		3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-1,6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroxiciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona	0,193

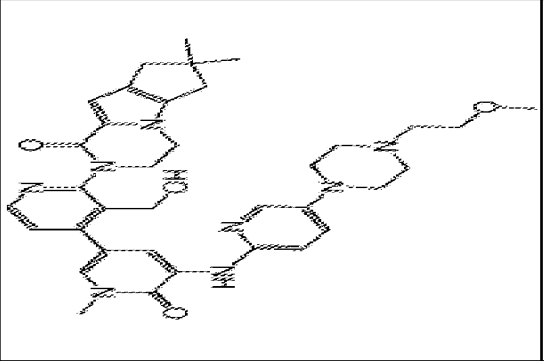
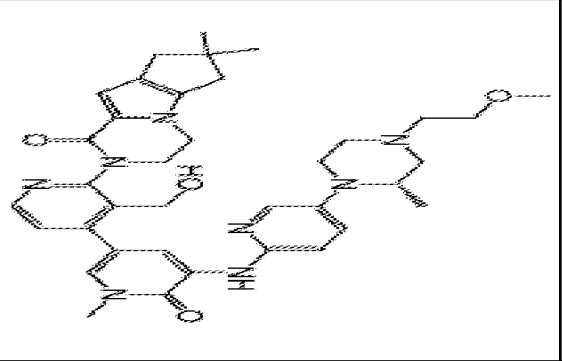
**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
335		<p>3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolol[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidroclíclopenta[3,4]tieno-[1,3-d]piridazin-4-ona</p>	0,0528
336		<p>2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-yl]amino]-1-metil-6-oxi-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona</p>	0,33

**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	CI <sub>70</sub> de CD69 hum. no sangue por SCAF (µM)
337		<p>3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il) amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,613
338		<p>3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrocielopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo</p>	0,0178

**Quadro 2.**

Nº.	Estrutura	Nome IUPAC	Cl <sub>70</sub> de CD69 hum., no sangue por SCAF (µM)
339		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[[5-[[4-(2-metoxietil)]piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0535
340		<p>3-[3-(Hidroxiometil)-4-[[5-[[4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona</p>	0,0207



## ADMINISTRAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada ao estado clínico a ser tratado. As vias apropriadas incluem as vias oral, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para o tratamento local imunossupressor, os compostos podem ser administrados por administração intralesional, incluindo perfusão ou, de alguma forma, o contato do enxerto com o inibidor antes do transplante. Será evidente que a via preferida pode variar, por exemplo, com o estado clínico do recetor. Quando o composto é administrado oralmente, pode ser formulado sob a forma de uma pílula, cápsula, comprimido, etc. com um veículo ou um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Quando o composto é administrado parentericamente, pode ser formulado com um veículo parentérico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e numa forma farmacêutica unitária injetável, conforme se detalha a seguir.

Uma dose para tratar doentes humanos pode variar entre cerca de 10 mg e cerca de 1000 mg do composto de fórmula I. Uma dose típica pode ser de cerca de 100 mg a cerca de 300 mg do composto. Pode-se administrar uma dose uma vez por dia (QID), duas vezes por dia (BID) ou, mais frequentemente, consoante as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, incluindo a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do composto particular. Além disso, fatores de toxicidade podem influenciar a dose e o regime de administração. Quando administrado oralmente, a pílula, a cápsula ou o comprimido podem ser ingeridos diariamente ou

menos frequentemente, durante um período de tempo específico. O regime pode ser repetido durante um certo número de ciclos terapêuticos.

#### PROCESSOS DE TRATAMENTO COM OS COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Os compostos de fórmula I da presente invenção são úteis para o tratamento de um doente humano ou animal, que sofra de uma doença ou de um distúrbio, tendo por origem o crescimento anormal das células, a função ou o comportamento associado à cinase Btk, tal como um distúrbio imunitário, uma doença cardiovascular, uma infeção viral, uma inflamação, um distúrbio do metabolismo/endócrino ou um distúrbio neurológico, que podem ser tratados por um processo que compreende a administração de um composto da presente invenção, tal como foi definido antes. Um doente humano ou animal que sofra de cancro também pode ser tratado por um processo, que compreende a administração a esse doente de um composto da presente invenção, tal como foi definido antes. O estado clínico do doente pode assim ser melhorado.

Os compostos de fórmula I podem ser úteis para o diagnóstico ou o tratamento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos ou estados patológicos associados, tais como inflamação sistémica e local, doenças imuno-inflamatórias, tais como artrite reumatoide, supressão imunitária, rejeição de transplante de órgãos, alergias, colite ulcerosa, doença de Crohn, dermatite, asma, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, escleroderma/esclerose sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculite de anticorpos citoplásmicos antineutroílicos (ACAN), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), psoríase e para efeitos gerais protetores das articulações.

Os compostos (I), para serem utilizados nos processos, também incluem o tratamento de doenças, tais como doenças artríticas, tais como artrite reumatóide, artrite mono-articular, osteoartrite, artrite gotosa, espondilite; doença de Behcet; sépsia, choque séptico, choque endotóxico, sépsia gram negativa, sépsia gram positiva e síndrome do choque tóxico; síndrome de lesões múltiplas de órgãos na sequência de septicémia, trauma ou hemorragia; distúrbios oftálmicos, tais como conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, uveíte e oftalmopatia associada à tiróide; granuloma eosinofílico; distúrbios pulmonares ou respiratórios, tais como asma, bronquite crónica, rinite alérgica, SDRA, doença inflamatória pulmonar crónica (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crónica), silicose, sarcoidose pulmonar, pleurisia, alveolite, vasculite, enfisema, pneumonia, bronquiectasias e toxicidade pulmonar do oxigénio; lesões de reperfusão do miocárdio, cérebro ou extremidades; fibrose, tal como fibrose quística; formação de quelóides ou formação de tecidos de escaras; aterosclerose; doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistémico (LES), tiroidite autoimune, esclerose múltipla, algumas formas de diabetes e síndrome de Reynaud; e distúrbios de rejeição de transplante, tais como DHVE e rejeição de aloenxerto; glomerulonefrite crónica; doença inflamatória do intestino, tal como doença inflamatória crónica do intestino (DICI), doença de Crohn, colite ulcerosa e enterocolite necrotizante; dermatose inflamatória, tal como dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase ou urticária; febre e mialgias devidas a infeção; distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central ou periférico, tais como meningite, encefalite e lesões do cérebro ou da espinal medula, devidas a um trauma menor; síndrome de Sjögren; doenças envolvendo diapedese leucocítica; hepatite alcoólica; pneumonia bacteriana; doenças mediadas pelo complexo antigénio-anticorpo; choque hipovolémico; diabetes mellitus

do tipo I; hipersensibilidade aguda e retardada; estados de doenças devidos a discrasia leucocítica e metástases; lesões térmicas; síndromes associadas à transfusão de granulócitos; e toxicidade induzida por citocinas.

Os compostos (I) para serem utilizados nos processos também incluem o tratamento de cancro selecionado entre cancro da mama, dos ovários, do colo do útero, da próstata, dos testículos, do trato genito-urinário, do esófago, da laringe, glioblastoma, neuroblastoma, cancro do estômago, da pele, queratoacantoma, cancro do pulmão, carcinoma epidermoide, carcinoma das células grandes, carcinoma do pulmão das células não pequenas (CPCNP), carcinoma de células pequenas, adenocarcinoma do pulmão, cancro dos ossos, do cólon, adenoma, cancro do pâncreas, adenocarcinoma, cancro da tiroide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado e das vias biliares, carcinoma do rim, cancro pancreático, distúrbios mieloides, linfoma, cancro das células pilosas, cancro da cavidade bucal, da nasofaringe, dos lábios, da língua, da boca, do intestino delgado, do reto-cólon, do intestino grosso, do reto, do cérebro e do sistema nervoso central, cancro de Hodgkin, leucemia, cancro dos brônquios, da tiroide, do fígado e dos ductos biliares intra-hepáticos, cancro hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, cancro do endométrio, melanoma, cancro do rim e da pélvis renal, cancro da bexiga urinária, cancro do corpo uterino, do colo uterino, mieloma múltiplo, leucemia mielogénica aguda, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide crónica (LLC), leucemia mieloide, cancro da cavidade oral e da faringe, linfoma não Hodgkin, melanoma e adenoma vilioso do cólon.

Os compostos (I) para serem utilizados nos processos podem ter utilidade no tratamento de indivíduos que estão sujeitos ou podem vir a estar sujeitos a lesões de reperfusão, isto é, lesões resultantes de situações nas quais um tecido ou um órgão experimenta um período de isquemia seguido de reperfusão. O termo "isquemia" refere-se a anemia localizada no tecido devida à obstrução do influxo do sangue arterial. A isquemia temporária seguida de reperfusão resulta normalmente na ativação de neutrófilos e na transmigração através do endotélio dos vasos sanguíneos na área afetada. A acumulação de neutrófilos ativados, por sua vez, resulta na geração de metabólitos reativos ao oxigênio, que danificam as componentes do tecido ou do órgão envolvido. Este fenómeno de "lesão de reperfusão" está normalmente associado a estados clínicos, tais como acidente vascular (incluindo isquemia global e focal), choque hemorrágico, isquemia ou enfarte do miocárdio, transplante de órgãos e vasoespasmos cerebrais. Para a ilustrar, a lesão de reperfusão ocorre no fim dos procedimentos de um "bypass" cardíaco ou durante a paragem cardíaca quando o coração, uma vez impedido de receber sangue, começa a reperfundir. Espera-se que a inibição da atividade de Btk possa resultar na redução das quantidades de lesões de reperfusão nessas situações.

#### FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Para utilizar um composto da presente invenção para o tratamento terapêutico de mamíferos incluindo seres humanos, normalmente faz-se uma formulação de acordo com a prática farmacêutica normalizada, sob a forma de uma composição farmacêutica. De acordo com este aspeto da presente invenção, providencia-se uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção, associado com um diluente ou um veículo, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Prepara-se uma formulação típica por mistura de um composto da presente invenção e um veículo, diluente ou excipiente. Os veículos, diluentes e excipientes apropriados são bem conhecidos dos especialistas nesta técnica e incluem materiais, tais como hidratos de carbono, ceras, polímeros solúveis em água e/ou que aumentam de volume em água, materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, dissolventes, água e similares. O veículo, diluente ou excipiente particular utilizado irá depender dos meios e das finalidades para as quais o composto da presente invenção vai ser aplicado. Os dissolventes normalmente selecionam-se com base dos dissolventes reconhecidos pelos especialistas na matéria como sendo seguros (GRAS) para serem administrados a um mamífero. Em geral, os dissolventes seguros são os dissolventes aquosos não tóxicos, tais como água e outros dissolventes não tóxicos que são solúveis ou miscíveis em água. Os dissolventes aquosos apropriados incluem água, etanol, propileno-glicol, polietileno-glicóis (por exemplo, PEG 400, PEG 300), etc. e as suas misturas. As formulações também podem incluir um ou mais tampões, agentes de estabilização, tensioativos, agentes de molhagem, agentes lubrificantes, emulsionantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes de opacificação, agentes de deslizamento, auxiliares de tratamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes e outros aditivos conhecidos para providenciar uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto da presente invenção ou uma sua composição farmacêutica) ou para ajudar no fabrico do produto farmacêutico (isto é, o medicamento).

As formulações podem ser preparadas utilizando procedimentos convencionais de dissolução e mistura. Por exemplo, a substância do fármaco a granel (isto é, o composto da presente invenção ou uma forma estabilizada do composto

(por exemplo, um complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente conhecido de complexação)) dissolve-se num dissolvente apropriado, na presença de um ou mais dos excipientes descritos antes. O composto da presente invenção é formulado normalmente sob formas de dosagem farmacêutica, para providenciar uma dose facilmente controlável do fármaco e para permitir uma tolerância do doente em relação ao regime prescrito.

A composição farmacêutica (ou a formulação) para aplicação pode estar embalada numa variedade de formas consoante o processo utilizado para a administração do fármaco. Geralmente, um determinado artigo para distribuição inclui um recipiente onde está depositada a formulação farmacêutica numa forma apropriada. Os recipientes apropriados são bem conhecidos dos especialistas na técnica e incluem materiais, tais como frascos (plásticos e de vidro), saquetas, ampolas, sacos de plástico, cilindros metálicos e similares. O recipiente pode também incluir um dispositivo à prova de violação, para prevenir o acesso indiscriminado ao conteúdo da embalagem. Além disso, o recipiente tem um rótulo que descreve o conteúdo do recipiente. O rótulo pode também incluir avisos apropriados.

As formulações farmacêuticas dos compostos da presente invenção podem ser preparadas por várias vias e tipos de administração. Por exemplo, um composto de fórmula I que tenha o grau desejado de pureza pode eventualmente misturar-se com diluentes, veículos, excipientes ou estabilizantes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16<sup>a</sup> edição, Osol, A. Ed.), sob a forma de uma formulação liofilizada, um pó moído ou uma solução aquosa. A formulação pode ser feita por mistura, à temperatura ambiente, ao pH apropriado e no grau desejado de

pureza, com veículos, aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, isto é, veículos que não são tóxicos para os recetores nas dosagens e nas concentrações utilizadas. O pH da formulação depende principalmente da utilização particular e da concentração do composto, mas pode variar entre cerca de 3 e cerca de 8. A formulação num tampão de acetato, a pH 5, é uma modalidade apropriada.

O composto normalmente pode ser armazenado sob a forma de uma composição sólida, uma formulação liofilizada ou uma solução aquosa.

As composições farmacêuticas da presente invenção serão formuladas, doseadas e administradas de uma determinada maneira, isto é, as quantidades, as concentrações, os regimes de administração, a duração, os veículos e a via de administração serão consistentes com uma boa prática clínica. Os fatores para considerar neste contexto incluem o distúrbio particular a ser tratado, o mamífero particular a ser tratado, o estado clínico do doente individual, a causa do distúrbio, o sítio de administração do agente, o processo de administração, o regime de administração e outros fatores conhecidos dos clínicos. A "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" do composto a ser administrado, será normalmente comandada pelas considerações feitas antes e, no mínimo, é a quantidade necessária para melhorar ou tratar o distúrbio hiperproliferativo.

Como uma preposta genérica, a quantidade inicial, eficaz sob o ponto de vista farmacêutico, do inibidor administrado parentericamente, por dose, estará no intervalo de cerca de 0,01-100 mg/kg, nomeadamente cerca de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal do doente por dia, com o intervalo inicial típico do composto a ser utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/dia.



Os diluentes, veículos, excipientes e estabilizantes aceitáveis não são tóxicos para os recetores nas doses e nas concentrações utilizadas e incluem tampões, tais como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (tais como cloreto de octadecildimetilbenzilo e amónio; cloreto de hexametónio; cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio; fenol, álcool benzílico ou butílico; parabenos de alquilo, tais como parabeno de metilo ou de propilo; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol; 3-pentanol e m-cresol); poli-péptidos de baixo peso molecular (inferior a cerca de 10 resíduos); proteínas, tais como albumina do soro, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tais como polivinil-pirrolidona; aminoácidos, tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina; monossacáridos, dissacáridos e outros hidratos de carbono incluindo glicose, manose ou dextrinas; agentes quelantes, tais como EDTA; açúcares, tais como sacarose, manitol, tre-halose ou sorbitol; contra-íões que formam sais, tais como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos de Zn-proteína); e/ou tensioativos não iónicos, tais como TWEEN<sup>TM</sup>, PLURONICS<sup>TM</sup> ou polietileno-glicol (PEG). Os princípios ativos, sob o ponto de vista farmacêutico, podem também estar retidos em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de co-acervação ou por polimerização interfacial, por exemplo, microcápsulas de hidroximetil-celulose ou microcápsulas de gelatina e poli-(metilmetacrilato), respetivamente, em sistemas coloidais de administração de fármacos (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Essas técnicas estão descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences 16<sup>a</sup> edição, Osol, A. Ed. (1980).

Podem preparar-se preparações de libertação sustentada de compostos de fórmula I. Exemplos apropriados de preparações de libertação sustentada incluem matrizes semi-permeáveis de polímeros sólidos hidrofóbicos, contendo um composto de fórmula I, matrizes essas que estão sob a forma de materiais moldados, por exemplo, películas ou micro-cápsulas. Exemplos de matrizes de libertação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxi-etil-metacrilato) ou poli(álcool vinílico)), poliláctidos (patente norte-americana 3773919), copolímeros de ácido L-glutâmico e L-glutamato de gama-etilo, etileno-acetato de vinilo não degradável, copolímeros degradáveis de ácido láctico-ácido glicólico, tais como LUPRON DEPOT<sup>TM</sup> (micro-esferas injetáveis compostas por copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico e acetato de leuprolide) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

As formulações incluem aquelas que são apropriadas para as vias de administração, que se descrevem em detalhe aqui. As formulações podem apresentar-se, de uma forma conveniente, em formas de dosagem unitárias e podem ser preparadas por qualquer um dos processos bem conhecidos na técnica farmacêutica. As técnicas e as formulações encontram-se geralmente em Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Esses processos incluem a etapa de associar o princípio ativo com veículo, que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, preparam-se as formulações por associação uniforme e profunda do princípio ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, a moldação do produto.

As formulações de um composto de fórmula I, apropriadas para administração oral, podem ser preparadas como unidades

discretas, tais como pílulas, cápsulas, hóstias ou comprimidos, contendo cada uma delas uma quantidade pré-determinada de um composto de fórmula I. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão numa máquina apropriada do princípio ativo, numa forma que flui livremente, tal como um pó ou grânulos, eventualmente misturados com um ligante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agentes tensioativos ou dispersantes. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem numa máquina apropriada de uma mistura do princípio ativo em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem eventualmente ser revestidos ou podem ter uma incisão, eventualmente são formulados de modo a providenciar uma libertação lenta ou controlada do seu princípio ativo. Os comprimidos, pastilhas, suspensões oleosas ou aquosas, pós dispersáveis ou grânulos, emulsões, cápsulas duras ou moles, por exemplo, cápsulas de gelatina, xaropes ou elixires podem ser preparados para utilização oral. As formulações dos compostos de fórmula I que são destinadas a uma utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer processo conhecido da técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes, incluindo agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, de modo a providenciar uma preparação com bom gosto. Os comprimidos que contêm o princípio ativo misturado com excipientes não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que são apropriados para o fabrico de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como, carbonato de cálcio ou sódio, lactose, fosfato de cálcio ou de sódio; agentes de granulação e de desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, tais como amido, gelatina ou acácia; e agentes de lubrificação, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem não

estar revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas, incluindo a microencapsulação para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e assim providenciar uma ação sustentada ao longo de um período maior. Por exemplo, pode-se utilizar um material que retarda a sua desintegração, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, isolados ou com uma cera.

Para o tratamento dos olhos ou de outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, aplicam-se, preferencialmente, as formulações sob a forma de pomadas ou cremes tópicos contendo os princípios ativos, numa quantidade, por exemplo, de 0,075 a 20 % p/p. Quando se formula sob a forma de uma pomada, os princípios ativos podem ser utilizados quer com uma base de pomada parafínica ou uma base de pomada miscível em água. Alternativamente, os princípios ativos podem ser formulados sob a forma de um creme, com uma base de creme de óleo em água. Se desejado, a fase aquosa da base do creme pode incluir um álcool polihídrico, isto é, um álcool com dois ou mais grupos hidroxilo, tais como propileno-glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno-glicol (incluindo PEG 400) e as suas misturas. As formulações tópicas podem incluir, desejavelmente, um composto que aumente a absorção ou a penetração do princípio ativo através da pele ou de outras áreas afetadas. Exemplos desses intensificadores da penetração dérmica incluem dimetil-sulfóxido e análogos relacionados. A fase oleosa das emulsões da presente invenção pode ser constituída por ingredientes conhecidos e de uma forma conhecida. Embora a fase possa conter apenas um emulsionante, é desejável que contenha uma mistura de pelo menos um emulsionante com uma gordura ou com um óleo ou com tanto uma gordura como um óleo. Preferencialmente, inclui-se um emulsionante hidrofílico em conjunto com um emulsionante

lipofílico que atua como um estabilizante. É preferível incluir tanto um óleo como uma gordura. Em conjunto, os emulsionantes com ou sem estabilizantes produzem a chamada cera emulsionante e a cera, em conjunto com o óleo e a gordura, produzem a chamada base de pomada emulsionante que forma a fase oleosa dispersa das formulações em creme. Os emulsionantes e os estabilizantes da emulsão, apropriados para serem utilizados na formulação da presente invenção, incluem Tween<sup>®</sup> 60, Span<sup>®</sup> 80, álcool de cetosteáril, álcool benzílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerilo e sulfato de laurilo e sódio.

As suspensões aquosas dos compostos de fórmula I contêm os materiais ativos misturados com excipientes apropriados para o fabrico de suspensões aquosas. Esses excipientes incluem um agente de suspensão, tal como carboximetil-celulose sódica, croscarmelose, povidona, metil-celulose, hidroxipropilmetil-celulose, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia e agentes dispersantes ou de molhagem, tais como fosfatídeos de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquilenos com um ácido gordo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido gordo e de um anidrido de hexitol (por exemplo, mono-oleato de polioxietileno e sorbitano). A suspensão aquosa pode também conter um ou mais conservantes, tais como p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes de aromatização e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose ou sacarina.

As composições farmacêuticas dos compostos de fórmula I podem estar sob a forma de uma preparação injetável esterilizada, tal como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável esterilizada. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas, utilizando agentes de dispersão ou de molhagem apropriados e agentes de suspensão que já foram mencionados antes. A preparação injetável esterilizada pode também ser uma solução ou uma suspensão injetável esterilizada, num diluente ou dissolvente não tóxico, aceitável sob o ponto de vista parentérico, tal como uma solução de 1,3-butanodiol ou pode ser preparada sob a forma de um pó liofilizado. Entre os veículos e os dissolventes aceitáveis, que podem ser utilizados, estão a água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, podem utilizar-se convencionalmente óleos não voláteis, como um meio dissolvente ou de suspensão. Com esta finalidade, pode-se utilizar qualquer óleo não volátil insípido, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, pode-se utilizar nas preparações injetáveis ácidos gordos, tal como ácido oleico.

A quantidade de princípio ativo que pode ser combinada com material veicular para produzir uma forma farmacêutica única que irá variar consoante o hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Por exemplo, uma forma que se liberta ao longo do tempo, destinada a administração oral a seres humanos, pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de material veicular, que pode variar entre cerca de 5 a cerca de 95 % das composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para providenciar quantidades facilmente mensuráveis para administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada a uma infusão intravenosa pode conter entre cerca de 3 a 500 µg de

princípio ativo por mililitro de solução, para que possa ocorrer a infusão de um volume apropriado, a uma taxa de cerca de 30 mL/h.

As formulações apropriadas para administração parentérica incluem soluções aquosas e não aquosas, esterilizadas, para injeção, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do recetor pretendido; e suspensões aquosas e não aquosas, esterilizadas, que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento.

As formulações apropriadas para administração tópica aos olhos também podem incluir gotas para os olhos em que o princípio ativo se dissolve ou é suspenso num veículo apropriado, especialmente um dissolvente aquoso para o princípio ativo. O princípio ativo está presente, preferencialmente, nessas formulações, numa concentração de cerca de 0,5 a 20 % p/p, por exemplo, cerca de 0,5 a 10 % p/p, por exemplo, cerca de 1,5 % p/p.

As formulações apropriadas para administração tópica na boca incluem pastilhas que contêm o princípio ativo numa base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas que contêm o princípio ativo, numa base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e colutórios contendo o princípio ativo num veículo líquido apropriado.

As formulações para administração retal podem apresentar-se como supositórios, com uma base apropriada contendo, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

As formulações apropriadas para administração intra-pulmonar ou nasal têm uma dimensão de partícula que varia,

por exemplo, no intervalo de 0,1 a 500 microns (incluindo dimensões de partícula no intervalo entre 0,1 e 500 microns em incrementos micrônicos, tais como 0,5, 1, 30 microns, 35 microns, etc.), quando é administrada por meio de uma inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação através da boca, de modo a atingir as bolsas alveolares. As formulações apropriadas incluem soluções aquosas ou oleosas do princípio ativo. As formulações apropriadas para aerossol ou para serem administradas por via de um pó anidro, podem ser preparadas de acordo com processos convencionais e podem libertar-se com outros agentes terapêuticos, tais como compostos utilizados no tratamento ou na profilaxia de distúrbios, tal como se descrevem a seguir.

As formulações apropriadas para administração vaginal podem estar presentes como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em aerossol contendo, para além do princípio ativo, veículos que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

As formulações podem ser embaladas em embalagens com doses únicas ou com várias doses, por exemplo, ampolas seladas e frascos e podem ser armazenadas num estado liofilizado, requerendo apenas a adição do veículo líquido esterilizado, por exemplo, água para injeção, imediatamente antes da sua utilização. As suspensões e soluções extemporâneas de injeções são preparadas a partir de pós esterilizados, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito. As formulações farmacêuticas unitárias preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou uma sub-dose unitária diária, tal como se citou aqui antes ou uma fração apropriada dessa dose de princípio ativo.



A presente invenção tem ainda por objeto composições veterinárias que contêm pelo menos um princípio ativo, tal como foi definido antes, em conjunto com um veículo veterinário. Os veículos veterinários são materiais úteis para os fins de administração das composições e podem ser materiais sólidos, líquidos ou gasosos, que além disso são inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis com o princípio ativo. Estas composições veterinárias podem ser administradas parentericamente, oralmente ou por qualquer outra via desejada.

#### TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO

Os compostos de fórmula I podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento de uma doença ou de um distúrbio aqui descrito, tal como inflamação ou um distúrbio hiperproliferativo (por exemplo, cancro). Em certas modalidades, combina-se um composto de fórmula I numa formulação farmacêutica de combinação ou no regime de dosagem sob a forma de uma terapêutica de combinação com um segundo composto terapêutico adicional, que tem propriedades anti-inflamatórias e anti-hiperproliferativas ou que é útil para o tratamento de uma inflamação, de um distúrbio de resposta imunitária ou de um distúrbio hiperproliferativo (por exemplo, cancro). A terapêutica adicional pode ser um agente anti-inflamatório, um agente imunorregulador, um agente quimioterapêutico, um intensificador da apoptose, um fator neurotrópico, um agente para o tratamento de doenças cardiovasculares, um agente para o tratamento de doenças do fígado, um agente antiviral, um agente para o tratamento de distúrbios do sangue, um agente para o tratamento de diabetes e um agente para o tratamento de distúrbios imunodeficiência. O segundo agente terapêutico pode ser um agente anti-

inflamatório FAINE. O segundo agente terapêutico pode ser um agente quimioterapêutico. O segundo composto da formulação farmacêutica de combinação ou regime de dosagem, preferencialmente, têm atividades complementares em relação ao composto de fórmula I, de tal modo que não se afetem adversamente um ao outro. Esses compostos estão presentes, de forma apropriada, em combinação, em quantidades que são eficazes para a finalidade pretendida. Numa modalidade, uma composição da presente invenção contém um composto de fórmula I ou um seu estereoisômero, tautômero, solvato ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em combinação com um agente terapêutico, tal como um FAINE.

A terapêutica de combinação pode ser administrada sob a forma de um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. A administração combinada inclui a coadministração, utilizando formulações separadas ou uma única formulação farmacêutica e uma administração consecutiva em qualquer ordem, em que, preferencialmente, há um período de tempo em que ambos (ou todos) os agentes ativos exercem simultaneamente as suas atividades biológicas.

As doses apropriadas para qualquer um dos agentes coadministrados anteriores são as que são atualmente utilizadas e podem baixar devido à ação combinada (sinergia) do agente recentemente identificado e de outros agentes ou tratamentos terapêuticos.

A terapêutica de combinação pode providenciar "sinergia" e provar ser "sinérgica", isto é, o efeito alcançado quando os princípios ativos são utilizados em conjunto é superior à soma dos efeitos que resultariam se se utilizassem

separadamente os compostos. Pode-se atingir um efeito sinérgico quando os princípios ativos são: (1) co-formulados e administrados ou libertados simultaneamente numa formulação farmacêutica unitária combinada; (2) administrados alternativamente ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por qualquer outro regime. Quando administrados numa terapêutica de alternância, pode atingir-se o efeito sinérgico quando os compostos são administrados ou libertados sequencialmente, por exemplo, por meio de diferentes injeções em seringas separadas, comprimidos ou cápsulas separadas ou infusões separadas. Em geral, durante a terapêutica de alternância, administra-se sequencialmente uma dose eficaz de cada princípio ativo, isto é, em série, enquanto na terapêutica de combinação, as doses eficazes, de dois ou mais princípios ativos, são administradas em conjunto.

Numa modalidade particular da terapêutica, pode-se combinar um composto de fórmula I ou um seu estereoisómero, tautómero, solvato ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com outros agentes terapêuticos ou hormonais ou anticorpos, tais como os aqui descritos, assim como, combinados com uma terapêutica cirúrgica e radioterapia. As terapêuticas de combinação compreendem assim a administração de pelo menos um composto de fórmula I ou um seu estereoisómero, tautómero, solvato ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e a utilização de pelo menos um outro processo de tratamento do cancro. As quantidades dos compostos de fórmula I e dos outros agentes terapêuticos ativos sob o ponto de vista e os tempos relativos de administração serão selecionados de forma a atingir o efeito terapêutico combinado desejado.

## METABÓLITOS DE COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Também estão dentro do âmbito da presente invenção os produtos metabólicos, *in vivo*, de fórmula I, aqui descritos. Esses produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática e similares, do composto administrado. De acordo com isto, a presente invenção inclui metabólitos de compostos de fórmula I, incluindo os compostos produzidos por um processo que compreende o contato de um composto da presente invenção com um mamífero, durante um período de tempo suficiente para originar o seu produto metabólico.

Os produtos metabólitos normalmente são identificados por meio da preparação de um isótopo radio-marcado, (por exemplo, com  $^{14}\text{C}$  ou  $^3\text{H}$ ) de um composto da presente invenção, administrando esse composto parentericamente numa dose detetável (por exemplo, superior a cerca de 0,5 mg/kg) a um animal, tal como um rato, um murganho um porco-da-índia, um macaco ou um ser humano, deixando o tempo suficiente para que ocorra o metabolismo (normalmente, cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolando os produtos da sua conversão a partir da urina, sangue ou de outras amostras biológicas. Estes produtos são facilmente isolados dado que estão marcados (outros são isolados por meio da utilização de anticorpos capazes de ligarem epítomos que sobrevivem nos metabólitos). As estruturas dos metabólitos são determinadas de uma forma convencional, por exemplo, por EM, CL/EM ou por uma análise de RMN. Em geral, as análises dos metabólitos são feitas da mesma maneira convencional que nos estudos do metabolismo de fármacos, bem conhecidos dos especialistas nesta técnica. Os produtos metabólitos, dado que não se encontram *in vivo*, são

úteis em ensaios de diagnóstico para o doseamento terapêutico dos compostos da presente invenção.

#### ARTIGOS MANUFATURADOS

Noutra modalidade da presente invenção, um artigo manufaturado ou "estojo" contendo materiais úteis para o tratamento das doenças e distúrbios descritos antes, também constitui um objeto da presente invenção. Numa modalidade, o estojo compreende uma embalagem contendo um composto de fórmula I ou um seu estereoisómero, tautómero, solvato, metabólito ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico ou um seu pró-fármaco. O estojo pode ainda conter um rótulo ou uma inserção na embalagem ou uma inserção associada com o recipiente. A expressão "inserção na embalagem" é utilizada para referir as instruções normalmente incluídas nas embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informação acerca das indicações, da utilização, da dosagem, da administração, contraindicações e/ou avisos respeitantes à utilização desses produtos terapêuticos. Os recipientes apropriados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, blisters, etc. O recipiente pode ser constituído por uma variedade de materiais, tais como vidro ou plástico. O recipiente pode conter um composto de fórmula I ou uma sua formulação, que seja eficaz para o tratamento do estado clínico e pode ter uma porta de acesso esterilizada (por exemplo, o recipiente pode ser um saco com uma solução intravenosa ou um frasco que tenha uma tampa que pode ser puncionada por meio de uma agulha de injeção hipodérmica). Pelo menos um dos agentes ativos da composição é um composto de fórmula I. O rótulo ou a bula da embalagem indica que a composição é utilizada para o tratamento do estado clínico escolhido, tal como um cancro. Além disso, o rótulo ou a bula na embalagem pode indicar que o doente a ser tratado é aquele

que tem um distúrbio, tal como um distúrbio hiperproliferativo, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou uma doença ou um evento neuro-traumático. Numa modalidade, o rótulo ou a bula da embalagem indica que a composição contém um composto de fórmula I, que pode ser utilizado para tratar um distúrbio que resulta de um crescimento anormal das células. O rótulo ou a bula pode também indicar que a composição pode ser utilizada para tratar outros distúrbios. Alternativamente ou adicionalmente, o artigo pode ainda conter um segundo recipiente contendo um tampão, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como água bacteriostática para injeção (ABPI), solução salina tamponada com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Pode ainda incluir outros materiais desejáveis do ponto de vista comercial e do utilizador, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e seringas.

O estojo pode ainda conter instruções para administração do composto de fórmula I e, no caso de estar presente, a segunda formulação farmacêutica. Por exemplo, se o estojo contiver uma primeira composição contendo um composto de fórmula I e uma segunda formulação farmacêutica, o estojo pode ainda conter instruções para a administração simultânea, sequencial ou separada da primeira e da segunda composições farmacêuticas para administrar a um doente que delas necessite.

Noutra modalidade, os estojos são apropriados para administrar formas orais sólidas de um composto de fórmula I, tais como comprimidos ou cápsulas. Esse estojo inclui, preferencialmente, um certo número de doses unitárias. Esses estojos podem incluir um cartão com as dosagens orientadas de modo a entender-se a sua utilização. Um exemplo desses estojos é uma "embalagem em blister". As embalagens em

blisters são bem conhecidas da indústria da embalagem e são amplamente utilizadas para embalar formas farmacêuticas unitárias. Se desejado, pode-se adicionar um auxiliar de memória, por exemplo, sob a forma de números, letras ou outras marcas ou com a inserção de um calendário, indicando os dias no regime de tratamento em que as doses podem ser administradas.

De acordo com uma modalidade, um estojo pode conter (a) um primeiro recipiente com um composto de fórmula I nele contido; e, eventualmente, (b) um segundo recipiente com uma segunda formulação farmacêutica nele contida, em que a segunda formulação farmacêutica compreende um segundo composto com atividade anti-hiperproliferativa. Alternativamente ou adicionalmente, o estojo pode ainda compreender um terceiro recipiente contendo um tampão aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, tal como água bacteriostática para injeção (ABPI), solução salina tamponada com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Pode ainda incluir outros materiais, desejáveis do ponto de vista comercial e do utilizador, incluindo outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e seringas.

Noutras modalidades, em que o estojo contém uma composição de fórmula I e um segundo agente terapêutico, o estojo pode conter um recipiente para conter as composições separadas, tais como um frasco dividido ou um pacote de alumínio dividido, contudo, as composições separadas podem também estar contidas num único recipiente não dividido. Normalmente, o estojo contém instruções para administração dos componentes separados. A forma do estojo é particularmente vantajosa quando os componentes separados são administrados, preferencialmente, em formas farmacêuticas diferentes (por exemplo, oral e parentérica) ou são

administradas em intervalos de dosagem diferentes ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação é desejável pela prescrição do médico.

#### PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA I

Os compostos de fórmula I podem ser sintetizados por vias sintéticas, que incluem processos análogos aos que são bem conhecidos nas técnicas químicas, particularmente à luz da descrição aqui contida e para outros heterociclos descritos em: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, editores Katritzky e Rees, Elsevier, 1997, por exemplo, volume 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9): 1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41: 1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12): 1328-31, (1990), cada um dos quais é aqui incorporado como referência. Os materiais iniciais estão normalmente disponíveis em fornecedores comerciais, tal como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) ou são facilmente preparados utilizando processos bem conhecidos dos especialistas nesta técnica (por exemplo, preparados por processos que estão de uma forma geral descritos em Louis F. Fieser e Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.) ou *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlim, incluindo os suplementos (também disponíveis por via da base de dados em linha Beilstein).

As transformações da química de síntese e as metodologias dos grupos de proteção (proteção e desproteção) úteis na síntese dos compostos de fórmula I e dos reagentes e produtos intermédios necessários, são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, as descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene e P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic*



Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); e L. Paquette, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) e nas suas edições subsequentes.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados simplesmente ou como bibliotecas de compostos contendo pelo menos 2, por exemplo, 5 a 1000 compostos ou 10 a 100 compostos. As bibliotecas de compostos de fórmula I podem ser preparadas por uma abordagem combinatória de 'separar e misturar' ou por sínteses paralelas múltiplas, utilizando quer a química em fase de solução, quer a química em fase sólida, por procedimentos conhecidos dos especialistas na matéria. Assim, de acordo com um outro aspeto da presente invenção, providencia-se uma biblioteca de compostos contendo pelo menos 2 compostos ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

As figuras e os exemplos indicam exemplos de processos para a preparação de compostos de fórmula I. Os especialistas nesta técnica entenderão que se podem utilizar outras vias de síntese para sintetizar os compostos de fórmula I. Embora se descrevam materiais iniciais e reagentes específicos, que estão indicados nas figuras e nos exemplos, podem utilizar-se outros materiais iniciais e reagentes substituindo facilmente os anteriores para providenciar uma variedade de derivados e/ou de condições de reação. Além disso, muitos dos compostos dos exemplos preparados pelos processos descritos podem ainda ser modificados à luz da presente memória descritiva utilizando a química convencional conhecida dos especialistas na matéria.

Na preparação dos compostos de fórmula I, pode ser necessário a proteção de funcionalidades remotas (por exemplo, aminas primárias ou secundárias) dos produtos

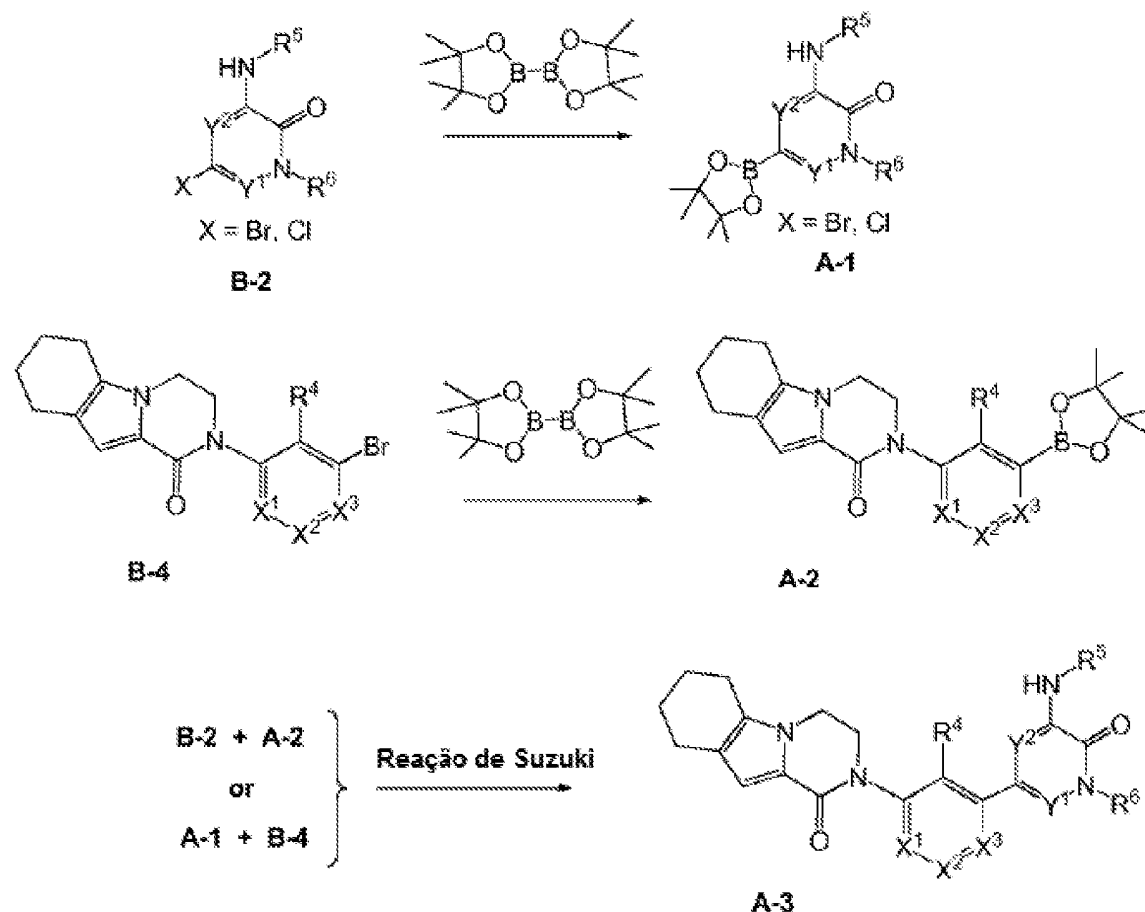
intermédios. A necessidade dessa proteção vai variar consoante a natureza da funcionalidade remota e as condições dos processos de preparação. Grupos apropriados de proteção de amino incluem acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benziloxicarbonilo (CBz) e 9-fluorenilmetileno-oxicarbonilo (Fmoc). A necessidade dessa proteção é facilmente determinada por um especialista na matéria. Para uma descrição geral dos grupos de proteção e da sua utilização, ver T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1991.

Os processos experimentais, os produtos intermédios e os reagentes úteis para a preparação dos compostos de fórmula I podem ser encontrados na patente norte-americana da série N°. 13/102720, "COMPOSTOS DE PIRIDONA E AZA-PIRIDONA E PROCESSOS DA SUA UTILIZAÇÃO", registada em 6 de Maio de 2011, que é aqui incorporada na sua totalidade como referência.

As figuras 1-24 descrevem as sínteses de exemplos de modalidades dos compostos de fórmula I 101-124, descritos mais completamente nos exemplos 101-124 e que podem ser úteis para a preparação de outros compostos de fórmula I.

PROCEDIMENTOS PREPARATIVOS GERAIS

Procedimento geral: Acoplamento de Suzuki



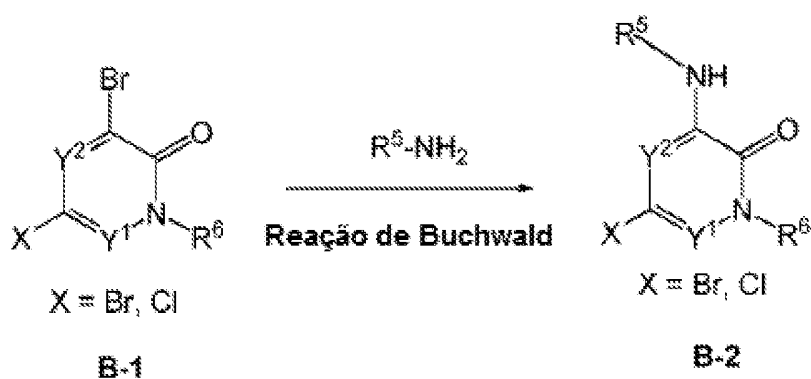
A reação de acoplamento do tipo Suzuki é útil para formar ligações carbono-carbono para ligar os anéis dos compostos de fórmula I e dos produtos intermédios, tais como **A-3** (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63: 419-422; Miyaura e Suzuki (1979) Chem. Reviews 95(7) :2457-2483; Suzuki (1999) J. Organometal. Chem. 576: 147-168). O acoplamento de Suzuki é uma reação de acoplamento cruzado, mediada por paládio, de um halogeneto de heteroarilo, tal como **B-2** ou **B-4**, com um ácido borónico, tal como **A-1** ou **A-2**. Por exemplo, pode-se combinar **B-2** com cerca de 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) e dissolver-se em cerca de 3 equivalentes de carbonato de

sódio, como uma solução 1 molar em água e um volume igual de acetonitrilo. Adicionou-se uma quantidade catalítica ou superior de um reagente de paládio com uma baixa valência, tal como dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II). Nalguns casos, utiliza-se acetato de potássio em vez de carbonato de sódio para ajustar o pH da camada aquosa. Depois, aqueceu-se a mistura reacional para cerca de 140-150 °C, sob pressão, num reator de micro-ondas (Biotage AB, Uppsala, Suécia), durante 10 a 30 minutos. Extraíram-se os conteúdos com acetato de etilo ou com outro dissolvente orgânico. Após a evaporação da camada orgânica, pôde-se purificar o éster de boro **A-1** em sílica ou por CLAR de fase inversa. Os substituintes foram os que já foram definidos ou as suas formas protegidas ou os seus precursores. Do mesmo modo, pode-se boronilar os produtos intermédios de bromo **B-4**, para se obter **A-2**.

O acoplamento de Suzuki de **B-2** e **A-2** ou de **A-1** e **B-4**, originaram compostos de fórmula I ou os produtos intermédios **A-3**. Adicionou-se éster (ou ácido) borónico (1,5 eq) **A-1** ou **A-2** e um catalisador de paládio, tal como cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,05 eq) a uma mistura do produto intermédio halogenado (1 eq) **B-2** ou **B-4**, em acetonitrilo e uma solução aquosa 1 M de carbonato de sódio (volume igual ao de acetonitrilo). Aqueceu-se a mistura reacional para cerca de 150 °C, num micro-ondas, durante cerca de 15 min. A CL/EM indica quando a reação estiver completa. Adiciona-se água à mistura e filtra-se o produto precipitado e purificou-se por CLAR, para se obter o produto **A-3**. Os substituintes  $R^1$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$  podem ser  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , tal como foi definido antes ou as suas formas protegidas ou os seus precursores.

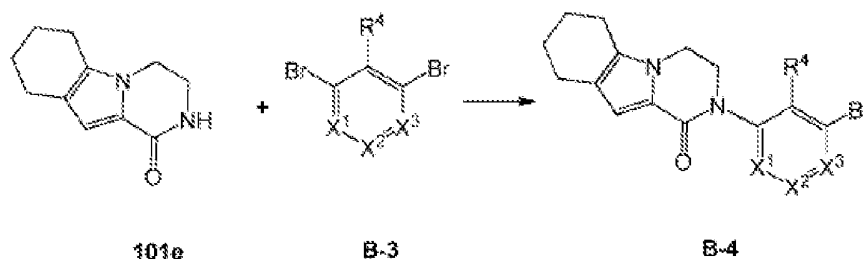
Durante a etapa de acoplamento de Suzuki pode-se utilizar uma variedade de catalisadores de paládio. Podem-se utilizar na reação de acoplamento de Suzuki várias catalisadores de Pd(II) e de Pd(0) de baixa valência, incluindo PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>dppfCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIFOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(Bipi), [PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)/P(furilo)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furilo)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> e catalisadores encapsulados de Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 e Pd(II)EnCat™ BINAP30 (patente norte-americana 2004/0254066).

Procedimento geral: Reação de Buchwald



A reação de Buchwald é útil para aminorar os produtos intermédios de 6-bromo **B-1** (Wolf e Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul et al., (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970). A uma solução do produto halogenado intermédio **B-1**, em DMF, adiciona-se a amina R<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub> apropriada (200 mole %), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mole %), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5 mole %) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, CAS Reg. N<sup>o</sup>. 161265-03-8, 10 mole %). Aqueceu-se a mistura reacional para cerca de 110 °C, sob pressão, num reator de micro-ondas (Biotage AB, Uppsala, Suécia), durante cerca de 30 min. Concentrou-se a solução resultante *in vacuo*, para se obter **B-**

2. Podem ser úteis outros catalisadores de paládio e ligandos do fosfina.



As N-heteroaril-amidas intermédias **B-4** também podem ser preparadas nas condições de Buchwald com produtos intermédios de amidas cíclicas (R<sup>7</sup>), tais como 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** e dibrometos de heteroarilo **B-3**.

#### PROCESSOS DE SEPARAÇÃO

Nos processos de preparação dos compostos de fórmula I pode ser vantajoso separar os produtos da reação uns dos outros e/ou dos materiais iniciais. Os produtos desejados para cada etapa ou para cada série de etapas são separados e/ou purificados até ao grau de homogeneidade desejado, por técnicas comuns nesta técnica. Normalmente, essas separações envolvem a extração de fase múltipla, cristalização a partir de um dissolvente ou de uma mistura de dissolventes, destilação, sublimação ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer número de processos incluindo, por exemplo: cromatografia de fase inversa ou de fase normal; cromatografia por exclusão da dimensão; cromatografia de permuta iónica; processos e aparelhos cromatográficos em meio líquido de alta, média e baixa pressão; processos analíticos em pequena escala; cromatografia de leito em movimento simulado (LMS) e cromatografia preparativa em camada fina ou

em camada espessa, assim como técnicas de cromatografia em camada fina em pequena escala e cromatografia rápida.

Outra classe de processos de preparação envolve o tratamento de uma mistura com um reagente selecionado para se ligar ou de alguma maneira tornar separável o produto desejado, o material inicial que não reagiu, os subprodutos da reação ou similares. Esses reagentes incluem adsorventes ou absorventes, tais como carvão ativado, peneiros moleculares, meios de permuta iônica ou similares. Alternativamente, os reagentes podem ser ácidos no caso do material básico, bases no caso do material ácido, reagentes da ligação, tais como anticorpos, proteínas de ligação, agentes quelantes seletivos, tais como éteres de coroa, reagentes de extração de íons líquido/líquido (XIL) ou similares. A seleção dos processos de separação apropriados depende da natureza dos materiais envolvidos, tais como ponto de ebulição e peso molecular na destilação e na sublimação, a presença ou a ausência de grupos funcionais polares na cromatografia, estabilidade dos materiais na extração em meios de várias fases ácidas e básicas e similares.

As misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas, por processos bem conhecidos dos especialistas na matéria, tais como cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiómeros podem ser separados convertendo a mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica, por meio da reação de um composto apropriado, ativo sob o ponto de vista ótico (por exemplo, um auxiliar quiral, tal como um álcool quiral ou um cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereómeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereoisómeros individuais nos correspondentes enantiómeros puros. Alguns dos compostos

da presente invenção também podem ser atropisómeros (por exemplo, biarilos substituídos) e são considerados como fazendo parte da presente invenção. Os enantiómeros também podem ser separados utilizando uma coluna quirál de CLAR.

Um estereoisómero simples, por exemplo, um enantiómero, praticamente livre do seu estereoisómero pode obter-se por resolução da mistura racémica utilizando um processo, tal como formação de diastereómeros utilizando agentes de resolução ativos sob o ponto de vista ótico (Eliel, E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283-302). As misturas racémicas dos compostos quirais da presente invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer processo apropriado, incluindo: (1) formação de sais diastereoméricos iônicos com compostos quirais e separação por cristalização fracionada ou outros processos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivação quirál, separação de diastereómeros e conversão nos estereoisómeros puros e (3) separação dos estereoisómeros praticamente puros ou enriquecidos diretamente, em condições quirais. Ver: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque (1993).

No processo (1), os sais diastereoméricos podem ser formados por reação de bases quirais enantiomericamente puras, tais como, brucina, quinina, efedrina, estriquinina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina) e similares com compostos assimétricos comportando funcionalidades ácidas, tais como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos para se separarem por cristalização fracionada ou por cromatografia iônica. Para a separação dos isómeros óticos de compostos de amino, a adição

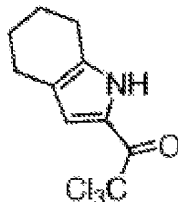


de ácidos carboxílicos ou sulfónicos quirais, tais como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico ou ácido láctico, podem resultar na formação de sais diastereoméricos.

Alternativamente, pelo processo (2), faz-se reagir o substrato a ser resolvido com um enantiómero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (E. e Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Os compostos diastereoméricos podem ser formados por reação de compostos assimétricos com agentes de derivação quirais enantiomericamente puros, tais como derivados de mentilo, seguido de separação dos diastereómeros e hidrólise, para se obter o enantiómero puro ou enriquecido. Um processo para a determinação da pureza ótica envolve a produção de ésteres quirais, tal como um éster de mentilo, por exemplo, cloroformiato de (-)-mentilo, na presença de uma base ou éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165) da mistura racémica e analisando o espetro de RMN do  $^1\text{H}$  para avaliar a presença de dois enantiómeros ou diastereómeros atropisoméricos. Os diastereómeros dos compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia normal e de fase inversa, no seguimento dos processos de separação das naftil-isoquinolinas atropisoméricas (patente WO 96/15111). Pelo processo (3), pode-se separar uma mistura racémica de dois enantiómeros por cromatografia utilizando uma fase estacionária quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman e Hall, Nova Iorque; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Os enantiómeros enriquecidos ou purificados podem-se distinguir por processos utilizados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, tais como rotação ótica e dicroísmo circular.

## EXEMPLOS

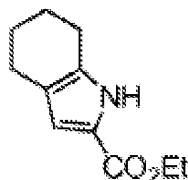
Exemplo 101a 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-il)etanona **101a**



**101a**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, um condensador e uma entrada de azoto e carregou-se com 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmole), cloreto de tricloroacetilo (13,5 g, 74,4 mmole) e 1,2-dicloroetano (50 mL). Agitou-se a solução, a 85 °C, durante 2 h. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida, para se obter 2,2,2-tricloro-1-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-il)etanona **101a**, com um rendimento de 100 % (6,50 g), sob a forma de um semi-sólido negro: RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,62 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 2,47 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); EM (ESI $^+$ )  $m/z$  266,0 (M+H).

Exemplo 101b 4,5,6,7-Tetra-hidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **101b**

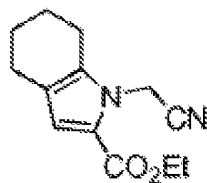


**101b**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador

magnético e uma entrada de azoto e carregou-se com **101a** (6,50 g, 24,8 mmole), etóxido de sódio (17,0 mg, 0,25 mmole) e etanol (40 mL). Agitou-se a solução, à temperatura ambiente, durante 1 h. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter 4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, **101b**, com um rendimento de 100 % (4,80 g), sob a forma de um sólido castanho: p.f. 70-72 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,08 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,85 (m, 4H), 1,28 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 194,1 (M+H).

Exemplo 101c 1-(Cianometil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101c**

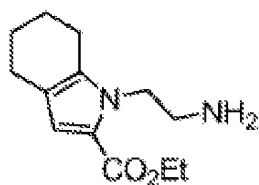


**101c**

Purgou-se com azoto um frasco de 125 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto e carregou-se com **101b** (5,76 g, 29,8 mmole) e DMF (50 mL). Arrefeceu-se a solução para 0 °C, utilizando um banho de gelo. Adicionou-se NaH (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,43 g, 35,8 mmole). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 1 h. Após esse tempo, adicionou-se bromoacetonitrilo (1,43 g, 35,8 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 14 h. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (150 mL) e água (450 mL). A camada

orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 150 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, **101c**, com um rendimento de 55 % (3,80 g), sob a forma de um semi-sólido amarelo: RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,28 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 2,49 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,33 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 233,1 (M+H).

Exemplo 101d 1-(2-Aminoetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo **101d**



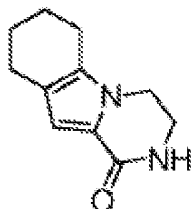
**101d**

Purgou-se com azoto um frasco de reação de Parr, de 200 mL e carregou-se com paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 1,28 g de peso anidro), **101c** (3,00 g, 12,9 mmole), ácido clorídrico a 12 % (6,5 mL, 25 mmole), acetato de etilo (60 mL) e etanol (40 mL). Ligou-se o frasco a um hidrogenador de Parr, despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso, a uma pressão de 50 psi e agitou-se, durante 6 h. Após este tempo, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Adicionou-se um agente de um filtro de terras de diatomáceas (CELITE<sup>®</sup>, Imerys Minerals Califórnia, Inc.), CELITE<sup>®</sup> 521 (4,0 g) e filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE<sup>®</sup> 521. Lavou-se o bolo filtrado com etanol (2 x 20 mL) e concentraram-se os filtrados combinados até à

secagem, a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (150 mL) e carbonato de potássio aquoso a 10 % (100 mL). A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 75 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com etanol (5 mL) para se obter 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, **101d**, com um rendimento de 71 % (1,71 g), sob a forma de um sólido branco: p.f. 102-104 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (largo, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz); EM (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 237,2 (M+H).

Exemplo 101e 3,4,6,7,8,9-Hexa-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1-(2H)-ona

### 101e

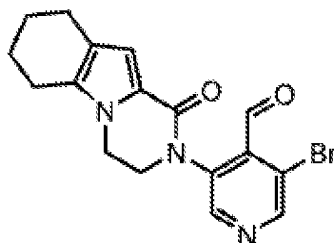


### 101e

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto e carregou-se com **101d** (1,80 g, 7,63 mmole), etóxido de sódio (1,55 g, 22,8 mmole) e etanol (50 mL). Agitou-se a mistura, a 55 °C, durante 5 h. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (200 mL) e água (100 mL). A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 100 mL).

Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, **101e**, com um rendimento de 42 % (605 mg), sob a forma de um sólido branco: p.f. 207-209 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 3,42 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 191,3 (M+H).

Exemplo 101f 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f**

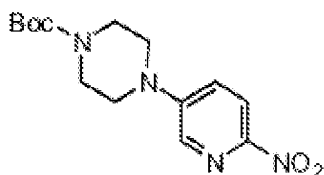


**101f**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **101e** (300 mg, 1,57 mmole), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (2) (517 mg, 1,96 mmole), 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 120 mg, 0,2 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (180 mg, 0,2 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (650 mg, 2 mmole) e 1,4-dioxano (8 mL). Após três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 6 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH (de

40:1 a 20:1) para se obter **101f**, sob a forma de um sólido amarelo claro (350 mg, 40 %). EM:  $[M+H]^+$  374.

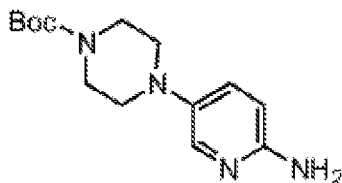
Exemplo 101g 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo, **101g**



**101g**

A uma solução de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmole), em DMSO (1 L), adicionou-se  $K_2CO_3$  (40 g, 296 mmole) e piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 g, 148 mmole). Agitou-se a mistura, a 65 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer, verteu-se em água (2 L). Recolheu-se o sólido precipitado e secou-se em vácuo. Depois, purificou-se por cromatografia rápida, em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 20:1 e depois com cloreto de metileno, para se obter **101g**, sob a forma de um sólido amarelo (17 g, 37 %). EM:  $[M+H]^+$  309.

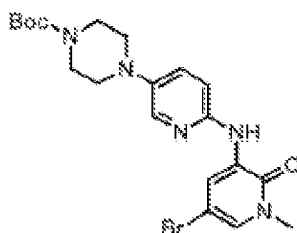
Exemplo 101h 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo **101h**



**101h**

Purgou-se com azoto um frasco de 500 mL e carregou-se com 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo, **101g** (3,1 g, 10 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 1,0 g) e etanol (100 mL). Despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, durante 16 h, à temperatura ambiente. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida, para se obter **101h** (2,7 g, 97 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 279.

Exemplo 101i 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **101i**



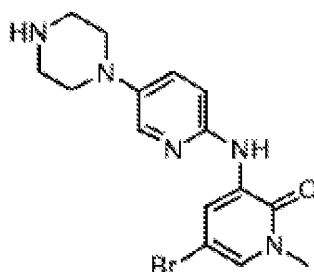
**101i**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), **101h** (1,3 g, 4,7 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmole) e carbonato de césio (3,8 g, 12 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se XantPhos (272 mg, 0,47 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (430 mg, 0,47 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL) e



filtrou-se. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL x 2). Combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol, a 50:1, para se obter **101i** (1,3 g, 59 %). EM:  $[M+H]^+$  464.

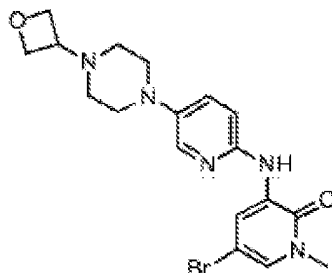
Exemplo 101j 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j**



**101j**

Agitou-se, durante 5 h, à temperatura ambiente, uma mistura de **101i** (3,6 g, 7,8 mmole) e HCl/dioxano 4,0 M (10 mL). Depois concentrou-se a pressão reduzida. Tornou-se o resíduo básico com uma solução aquosa 1,0 M de NaOH e extraiu-se com cloreto de metileno. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **101j** (2,46 g, 87 %). EM:  $[M+H]^+$  364.

Exemplo 101k 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101k**



**101k**

Agitou-se, durante 5 horas, a 50 °C, uma mistura de **101j** (2,75 g, 7,5 mmole), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (4,75 g, 22,5 mmole) e cloreto de zinco (3 g, 22,7 mmole), em metanol (125 mL). Adicionou-se a mistura a água e extraiu-se com cloreto de metileno, três vezes. Concentraram-se as camadas orgânicas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 25:1, para se obter **101k** (1,92 g, 61 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 420. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 2,5, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3, 1H), 7,54 (d, J = 2,5, 1H), 7,39 (dd, J = 3, 1H), 7,25 (d, J = 4, 1H), 4,56 (t, J = 6,5, 2H), 4,46 (t, J = 6,5, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (m, 1 H), 3,01 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

Exemplo 101l 1-Metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101l**

Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **101k** (10,5 g, 25 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (15,6 g, 2,5 eq., 62 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,14 g, 0,05 eq., 1,25 mmole), X-phos (1,16 g, 0,1 eq., 2,5 mmole), AcOK

(7,35 g, 3 eq., 75 mmole) e dioxano (150 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura para 65 °C, durante 14 h. Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com PE/EA = 3/1 (80 mL), para se obter **1011**, sob a forma de um sólido amarelo (10,5 g, 94 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 468.

Exemplo 101m 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101m**

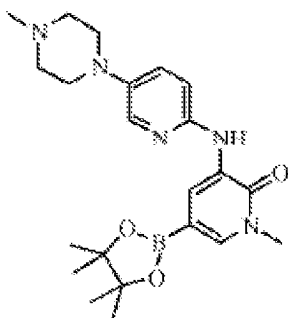
Carregou-se um tubo selado com **101f** (200 mg, 0,53 mmole), **1011** (250 mg, 0,53 mmole), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 1,0 mmole) e NaOAc (85 mg, 1,0 mmole), em acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (8 mL/1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, num tubo selado, durante 4 h. Depois filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa, eluindo-se com DCM/MeOH a 20:1, para se obter **101m** (135 mg, 40 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 635.

Exemplo 101 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101**

Agitou-se, a 0 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **101m** (135 mg, 0,21 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,5 mmole), em MeOH (5 mL). Parou-se a mistura com água e extraiu-se o resíduo com EtOAc (5 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados com EtOAc, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **101** (55 mg,

40 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  637. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,38-7,37 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t,  $J = 3,0$ , 1H), 4,56-4,40 (m, 6H), 4,19-4,12 (m, 3H), 3,95 (t,  $J = 3,0$ , 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 6H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H).

Exemplo 102a 1-Metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona **102a**



**102a**

Purgou-se com azoto um frasco de 1 L, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um termorregulador e carregou-se com 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona, preparado de acordo com a patente norte-americana 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 mole), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 mole), acetato de potássio (10,4 g, 0,11 mole) e 1,4-dioxano (200 mL). Depois de se fazer passar uma corrente de azoto através da suspensão resultante, durante 30 min, adicionou-se Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (582 mg, 0,795 mmole). Agitou-se a mistura reacional resultante, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente, repartiu-se entre água (400 mL) e acetato de etilo

(600 mL) e filtrou-se através de uma almofada de CELITE®. Extraíu-se a fase orgânica, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Triturou-se o resíduo com uma mistura de éter de dietilo (50 mL) e hexanos (250 mL) e filtrou-se a suspensão. Secou-se o bolo do filtro, em vácuo, à temperatura ambiente, para se obter 1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona, **102a**, com um rendimento de 27 % (3,04 g), sob a forma de um sólido castanho.

Exemplo 102b 3-(1-Metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **102b**

Carregou-se um tubo selado com 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (200 mg, 0,53 mmole), 1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridino-2(1H)-ona, **102a** (225 mg, 0,53 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 1 mmole) e NaOAc (85 mg, 1 mmole), em acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (8 mL/1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 20:1, para se obter **102b** (135 mg, 43 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 593.

Exemplo 102 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102**

Agitou-se, a 0 °C, durante 0,5 h, uma mistura de 3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído, **102b** (135 mg, 0,22 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,5 mmole), em MeOH (5 mL). Parou-se a reação com água e extraiu-se o resíduo com EtOAc (5 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **102** (18 mg, 20 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 595. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,16 (t, J = 3,0, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,14-4,18 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,60-2,61 (m, 6H), 2,48-2,34 (m, 5H), 1,78-1,79 (m, 2H), 1,69-1,70 (m, 2H).

Exemplo 103a 2-Bromo-4-cloronicotinaldeído **103a**

Arrefeceu-se, a -70 °C, uma solução de di-isopropil-amida de lítio (5,0 mL, 10,0 mmole, 2,0 M) e adicionou-se a uma solução de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmole), em tetra-hidrofurano anidro (40 mL), durante um período de 5 minutos e agitou-se, a -70 °C, durante mais 1 h. Introduziu-se DMF anidro (1,3 g), durante um período de 3 minutos e agitou-se a mistura, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (20 mL x 3). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtraram-se e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em

coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (20:1), para se obter **103a**, sob a forma de um sólido amarelo (900 mg, 48 %). RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H).

Exemplo 103b 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo com **103a** (800 mg, 3,5 mmole), 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, **101e** (665 mg, 3,5 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (320 mg, 0,35 mmole), Xantphos (400 mg, 0,7 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,3 g, 7,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (80:1), para se obter **103b**, sob a forma de um sólido amarelo (1,2 g, 50 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.

Exemplo 103c 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **103b** (600 mg, 1,0 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2(1H)-

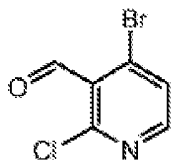
ona **1011** (468 mg, 1,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (81 mg, 0,1 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (678 mg, 3,0 mmole) e tetra-hidrofurano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (40:1), para se obter **103c**, sob a forma de um sólido amarelo (510 mg, 73 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 635.

Exemplo 103 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazi-no[1,2-a]indol-1(2H)-ona **103**

A uma solução de **103c** (500 mg, 0,8 mmole) em metanol (50 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (91 mg, n2,4 mmole), a 0 °C e agitou-se, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (3 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **103** (224 mg, 45 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 637. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 3,0, 1H), 8,48 (d, J = 6,0, 1H), 7,92 (d, J = 3,5, 1H), 7,81 (d, J = 3,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, J = 6,0, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J = 11,5, 1H), 5,01-5,04, (m, 1H), 4,60-4,71 (m, 5H), 4,32-4,49 (m, 2H), 3,83-4,15 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,13-3,16 (m, 4H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 4H).



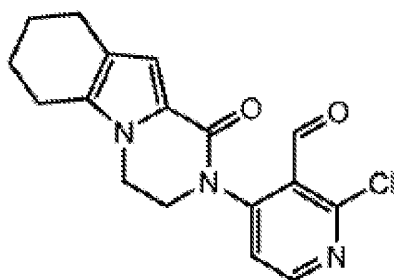
Exemplo 104a 4-Bromo-2-cloronicotinaldeído **104a**



**104a**

Arrefeceu-se, a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , uma solução de 4-bromo-2-cloropiridina (12,0 g, 60,0 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (300 mL) e adicionou-se a solução de di-isopropilamida de lítio (30,0 mL, 60,0 mmole, 2,0 M), durante um período de 30 minutos e agitou-se, a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h. Introduziu-se DMF anidro (12,0 g), durante um período de 10 minutos e agitou-se, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com  $\text{NaHCO}_3$  saturado (200 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (100 mL x 3). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anidro, filtraram-se e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (20:1), para se obter **104a**, sob a forma de um sólido amarelo (4,0 g, 29 %). RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,23 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 5,5\text{ Hz}$ , 1H), 7,94 (d,  $J = 5,5\text{ Hz}$ , 1H).

Exemplo 104b 2-Cloro-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazi-  
no[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **104b**



**104b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **104a** (1,1 g, 5,0 mmole), 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, **101e** (477 mg, 2,5 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (230 mg, 0,25 mmole), Xantphos (430 mg, 0,75 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 g, 5,0 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 2 h. Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (40:1), para se obter **104b**, sob a forma de um sólido amarelo (1,1 g, 80 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 330.

Exemplo 104c 2-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-4-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **104c**

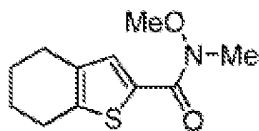
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **104b** (658 mg, 1,0 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (622 mg, 2,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,08 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (361 mg, 1,6 mmole) e tetra-hidrofurano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol

(40:1), para se obter **104c**, sob a forma de um sólido amarelo (400 mg, 63 %). EM:  $[M+H]^+$  635.

Exemplo 104 2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazi-no[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104**

A uma solução de **104c** (360 mg, 0,6 mmole), em metanol (50 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (70 mg, 1,8 mmole), a 0 °C e agitou-se, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (2 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **104** (63 mg, 16 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. CL/EM:  $[M+H]^+$  637. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,70 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 8,65 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,60 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,22-7,23 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,12 (t,  $J = 5,5$ , 1H), 4,55-4,56 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 4H), 4,14-4,16 (m, 3H), 3,93-3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,44 (m, 1H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 4H).

Exemplo 105a *N*-Metoxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[*b*]-tiofeno-2-carboxamida **105a**

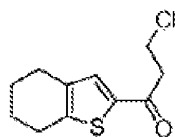


**105a**

Purgou-se com azoto um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador

magnético e carregou-se com ácido 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]-tiofeno-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmole), cloreto de metileno (80 mL) e DMF (60 mg, 0,825 mmole) e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se, gota a gota, à solução resultante, cloreto de oxalilo (2,31 g, 18,2 mmole). Depois de a adição estar completa, aqueceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e agitou-se, durante 2 h. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional até à secagem, a pressão reduzida. Dissolveu-se o sólido branco resultante, em cloreto de metileno (80 mL) e arrefeceu-se a solução para 0 °C. Depois, adicionou-se trietilamina (5,00 g, 49,5 mmole) e N,O-dimetil-hidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmole). Depois de a adição estar completa, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 16 h. Após este tempo, repartiu-se a mistura reacional entre água (100 mL) e acetato de etilo (200 mL). As camadas separaram-se e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (100 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com água (100 mL), seguida de salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida, para se obter **105a**, com um rendimento de 88 % (3,29 g), sob a forma de um sólido branco: p.f. 36-37 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,78 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,62 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,82 (m, 4H); EM (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 226,3 (M+H).

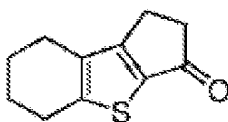
Exemplo 105b 3-Cloro-1-(4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofen-2-il)propan-1-ona **105b**



**105b**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e carregou-se com **105a** (2,70 g, 12,0 mmole) e THF anidro (45 mL) e arrefeceu-se a solução para -10 °C, com acetona/banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, uma solução 1,0 M de brometo de vinilmagnésio em THF (13,2 mL, 13,2 mmole) e agitou-se a mistura reacional resultante, a 0 °C, durante 4 h. Após este tempo, repartiu-se a mistura reacional entre acetato de etilo (100 mL) e ácido clorídrico aquoso 2 M (40 mL). As camadas separaram-se e extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (40 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com água (100 mL), seguida de salmoura (100 mL), secaram-se com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo resultante em cloreto de metileno (30 mL) e adicionou-se uma solução 2 M de ácido clorídrico em éter de dietilo (15 mL). Após agitação, à temperatura ambiente, durante 1 h, eliminaram-se os dissolventes a pressão reduzida. A purificação do resíduo resultante por cromatografia em coluna originou **105b**, com um rendimento de 29 % (804 mg), sob a forma de um sólido esbranquiçado: p.f. 57-58 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,64 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,83 (m, 4H); EM (ECI<sup>+</sup>) *m/z* 229,1 (M+H).

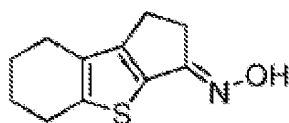
Exemplo 105c 5,6,7,8-Tetra-hidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]-tiofen-3(2*H*)-ona **105c**



**105c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **105b** (800 mg, 3,51 mmole) e ácido sulfúrico a 98 % (8 mL). Após agitação, a 95 °C, durante 16 h, verteu-se a mistura reacional em gelo (50 g) e extraiu-se a suspensão resultante com acetato de etilo (3 x 50 mL). Combinaram-se os extratos orgânicos, secaram-se com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida, para se obter **105c**, com um rendimento de 47 % (320 mg), sob a forma de um sólido esbranquiçado: p.f. 75-76 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,89 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H).

Exemplo 105d Óxima de 5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-benzo[*b*]ciclopenta[*d*]tiofen-3(2*H*)-ona **105d**

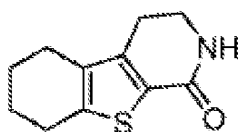


**105d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador mecânico e uma entrada de azoto, com cloridrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmole) e metanol (10 mL). Arrefeceu-se a mistura para 0 °C, utilizando um banho de gelo. Adicionou-se acetato de sódio (677 mg, 8,25 mmole). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 30 min. Após este tempo, adicionou-se **105c** (319 mg, 1,65 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 16 h. Após este tempo, concentrou-se a mistura e triturou-se o resíduo resultante com água (10 mL). Recolheu-se o sólido resultante e secou-se em vácuo, a 45 °C,

para se obter **105d**, com um rendimento de 84 % (287 mg), sob a forma de um sólido esbranquiçado: p.f. 173-174 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H); EM (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 208,3 (M+H).

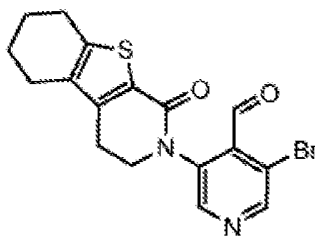
Exemplo 105e 3,4,5,6,7,8-Hexa-hidrobenzotieno[2,3-*c*]piridin-1(2H)-ona **105e**



**105e**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, um agitador magnético e uma entrada de azoto, com **105d** (285 mg, 1,38 mmole) e ácido polifosfórico (15 g). Após agitação, a 80 °C, durante 16 h, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e adicionou-se água (30 mL). Agitou-se a mistura resultante, durante 30 min e filtrou-se. Lavou-se o bolo filtrado com água (20 mL) e secou-se em vácuo, a 45 °C, para se obter **105e**, com um rendimento de 75 % (215 mg), sob a forma de um sólido esbranquiçado: p.f. 203 °C dec; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,62 (s, 1H), 3,59 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,81 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,72 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 2,48 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 1,84 (m, 4H). EM (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 208,3 (M+H).

Exemplo 105f 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridino-4-carbaldeído **105f**

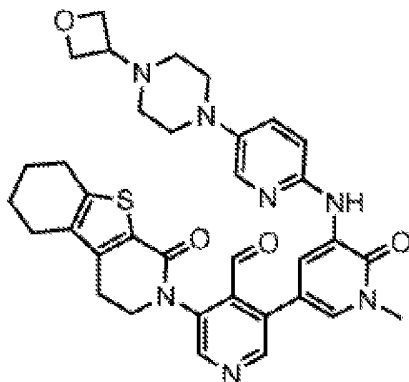


**105f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (400 mg, 1,5 mmole), 8-tia-5-azatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (146 mg, 0,76 mmole) e carbonato de césio (176 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se Xantphos (40 mg, 0,08 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **105f** (200 mg, 70 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 377.



Exemplo 105g 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridino-4-carbaldeído **105g**



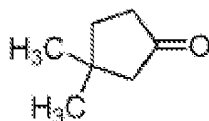
**105g**

Carregou-se um tubo selado com **105f** (200 mg, 0,53 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (240 mg, 0,51 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmole) e NaOAc (80 mg, 1 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **105g**, com um rendimento de 40 % (138 mg), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: [M+H]<sup>+</sup> 638.

Exemplo 105 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105**

A uma solução de 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridino-4-carbaldeído **105g** (130 mg, 0,20 mmole), em metanol (5 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **105** (90 mg, 65 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 654. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, J = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,14 (t, J = 3,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (d, J = 3,5, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,89-2,79 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 4H), 1,80-1,81 (m, 4H).

Exemplo 106a 3,3-Dimetilciclopentanona **106a**

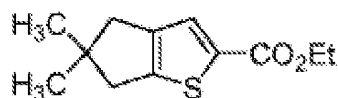


**106a**

Purgou-se com azoto um frasco de 1 L, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, um funil de adição e uma entrada de azoto e carregou-se com éter (200 mL) e iodeto de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mole). Arrefeceu-se a mistura para 0 °C, adicionou-se, gota a gota, à mistura reacional, durante 1,5 h, metil-lítio (1,6 M, em éter, 357,5 mL, 0,572 mole) e agitou-se, a 0 °C, durante mais

2 h. Após este tempo, adicionou-se, gota a gota, ao longo de 1,5 h, uma solução de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 mole), em éter (150 mL). Depois, agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 2 h e verteu-se em deca-hidrato de sulfato de sódio (300 g). Agitou-se a mistura resultante, durante 30 min. Após este tempo, filtrou-se a mistura e lavou-se com éter (1000 mL). Concentrou-se o filtrado e destilou-se a pressão reduzida, para se obter 3,3-dimetilciclo-pentanona **106a**, com um rendimento de 70 % (20,5 g), sob a forma de um líquido incolor: p.e. 50-55 °C (a 10 mmHg); RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,31 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 113,3 (M+H).

Exemplo 106b 5,5-Dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-ciclopenta[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo **106b**

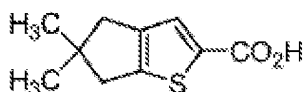


**106b**

Purgou-se com azoto um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, um condensador de refluxo, um funil de adição e uma entrada de azoto e carregou-se com DMF (9,49 g, 0,100 mole) e cloreto de metileno (100 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para 0 °C e adicionou-se, gota a gota, à mistura reacional, ao longo de 30 min, oxicloreto fosforoso (14,1 g, 0,920 mole). Após esta adição estar completa, aqueceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e agitou-se, durante 1 h. Após este tempo, adicionou-se, gota a gota, ao longo de 1 h, uma solução de **106a** (11,2 g, 0,100 mole), em cloreto de metileno (100 mL). Depois, agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante

18 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e verteu-se numa mistura de gelo moído (400 mL) e acetato de sódio (100 g, 1,22 mole). Agitou-se a mistura resultante, durante 45 min. Após este tempo, a camada aquosa separou-se e extraiu-se com cloreto de metileno (2 x 500 mL). Depois lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (2 x 200 mL), seguida de salmoura (200 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Depois eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado, para se obter o produto 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldeído impuro, que se colocou, num frasco de 500 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, um condensador de refluxo e uma entrada de azoto. Depois, adicionou-se cloreto de metileno (200 mL), 2-mercaptoacetato de etilo (11,0 g, 0,092 mole) e trietilamina (30 g, 0,207 mole). Depois, agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 6 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até se obter um resíduo espesso cor de laranja. Adicionou-se etanol (200 mL) e trietilamina (30,0 g, 0,207 mole) e aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 12 h. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo resultante com éter (600 mL). Lavou-se a mistura resultante com ácido clorídrico 1 M (150 mL) e salmoura (100 mL), secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida, para se obter **106b**, com um rendimento de 34 % (7,70 g), sob a forma de um líquido incolor: RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 4,33 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,38 (t, 3H,  $J = 1,8$  Hz), 1,17 (s, 6H); EM (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  225,1.

Exemplo 106c Ácido 5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta-  
[b]tiofeno-2-carboxílico **106c**



**106c**

Num frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, dissolveu-se **106b** (4,00 g, 17,8 mmole), em etanol (50 mL). Adicionou-se THF (50 mL), água (50 mL) e hidróxido de lítio (854 mg, 35,6 mmole) e agitou-se a mistura, a 60 °C, durante 4 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e acidificou-se com ácido clorídrico 2 M para pH 1,5 e depois extraiu-se com acetato de etilo (2 x 200 mL). Combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com água (2 x 100 mL), seguida de salmoura (100 ml) e secaram-se com sulfato de sódio. Separou-se o agente de secagem por filtração. Após evaporação do filtrado resultante, obteve-se **106c**, com um rendimento de 91 % (3,2 g), sob a forma de um sólido branco: p.f. 170-172 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); EM (ESI<sup>-</sup>) m/z 195,0.

Exemplo 106d Ácido 5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta-  
[b]tiofeno-2-carboxílico **106d**

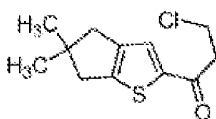


**106d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, um condensador de refluxo e um equipamento para fazer borbulhar colocado no condensador, com **106c** (2,30 g, 11,6 mmole), tolueno (25 mL), cloreto de tionilo (4,09 g, 34,9 mmole) e DMF (1 gota). Aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 1 h e depois evaporou-se a pressão reduzida, num evaporador rotativo, a 45 °C. Diluiu-se o cloreto de ácido resultante com cloreto de metileno (20 mL).

Em separado, num frasco de 250 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, dissolveu-se cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmole) e *N,N*-di-isopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmole), em cloreto de metileno anidro (20 mL), em atmosfera de azoto e arrefeceu-se a solução para 0 °C, num banho de gelo/água. Adicionou-se a solução de cloreto de ácido e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 h. Extraíu-se a mistura reacional com água (100 mL), ácido cítrico aquoso a 10 % (50 mL) e uma mistura de bicarbonato de sódio aquoso, saturado e água a 1:1 (100 mL). Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se a pressão reduzida, num evaporador rotativo, para se obter **106d**, com um rendimento de 93 % (2,60 g), sob a forma de um sólido amarelo claro: RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

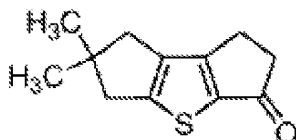
Exemplo 106e 3-Cloro-1-(5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4*H*-ciclo-penta[*b*]tiofen-2-il)propan-1-ona **106e**



**106e**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, e carregou-se com **106d** (2,41 g, 10,0 mmole) e THF anidro (20 mL). Arrefeceu-se a solução para  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se brometo de vinilmagnésio 1 M em THF (11 mL, 11,0 mmole), mantendo-se a temperatura da reação abaixo de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Agitou-se a mistura reacional, de  $-13$  a  $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 2 h e depois aqueceu-se para a temperatura ambiente, ao longo de 30 min. Arrefeceu-se novamente a mistura reacional para  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se uma solução 2 M de ácido clorídrico, em éter (22,5 mL, 45 mmole). Depois, armazenou-se a mistura reacional num congelador, a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante a noite. Após este tempo, a mistura evaporou-se a pressão reduzida, num evaporador rotativo e repartiu-se o resíduo resultante entre água (100 mL) e éter (100 mL). Secaram-se os extratos de éter com sulfato de sódio e evaporaram-se a pressão reduzida, num evaporador rotativo, para se obter **106e** impuro (2,86 g, 118 %), sob a forma de um óleo castanho, com aproximadamente 75 % de pureza (por RMN): RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 3,30 (t, 2H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ ), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

Exemplo 106f 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetra-hidro-diciclo-penta-[b,d]tiofen-3(5H)-ona **106f**

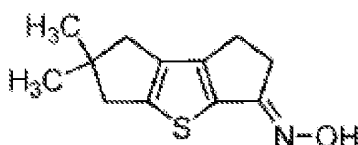


**106f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **106e** impuro (2,86 g, 10,0 mmole presumindo um rendimento

quantitativo) e ácido sulfúrico a 98 %. Aqueceu-se a mistura reacional, num banho de óleo a 90 °C, durante a noite. Colocou-se a mistura reacional num banho de gelo/acetona e adicionou-se, numa só porção, uma solução arrefecida (5 °C) de hidrogeno-fosfato de dipotássio (105 g, 0,603 mole), em água (300 mL). Agitou-se a mistura resultante com acetato de etilo (300 mL) e filtrou-se. Lavou-se o bolo filtrado com acetato de etilo (100 mL). A camada de acetato de etilo do filtrado separou-se, secou-se com sulfato de sódio e evaporou-se a pressão reduzida, num evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna (sílica, hexanos/acetato de etilo a 80:20), para se obter **106f**, com um rendimento de 37 %, ao longo de duas etapas (683 mg), sob a forma de um sólido castanho amorfo: p.f. 60-62 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,92-2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); CL/EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 207,0 (M+H).

Exemplo 106g 6,6-Dimetil-1,2,6,7-tetra-hidro-diciclopenta-[b,d]tiofen-3(5H)-ona **106g**



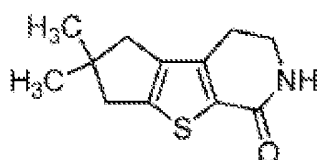
**106g**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com cloridrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmole), acetato de sódio (812 mg, 9,90 mmole) e metanol (10 mL) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 min. Após este tempo, adicionou-se, gota a gota, uma solução de **106f** (680 mg, 3,30 mmole), à



temperatura ambiente e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 14 h, em atmosfera de azoto. Dado que a reação não estava completa, adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmole) e acetato de sódio (1,35 g, 16,5 mmole) e continuou-se a agitação, à temperatura ambiente, durante 58 h. Após este tempo, diluiu-se a mistura com cloreto de metileno (150 mL) e água (100 mL) e as camadas separaram-se. Lavou-se a camada orgânica com salmoura (50 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado, para se obter **106g** impuro, com um rendimento quantitativo (730 mg), sob a forma de um semi-sólido amarelo, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação: p.f. 122-124 °C; RMN do  $^1\text{H}$  para o maior isómero (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,13-3,11 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); EM ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  222,0 (M+H).

Exemplo 106h 6,6-Dimetil-3,4,6,7-tetra-hidro-5H-ciclopenta-[4,5]tieno[2,3-c]piridino-1(2H)-ona **106h**

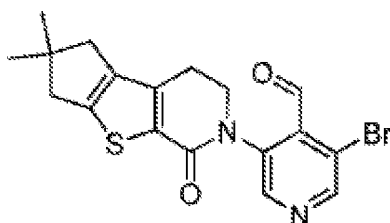


**106h**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um condensador de refluxo, um agitador mecânico e uma entrada de azoto, com **106g** (700 mg, 3,16 mmole) e ácido polifosfórico (25 g). Agitou-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 13 h, em atmosfera de azoto. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura para 0 °C e adicionou-se, cuidadosamente, gota a gota, água (50 mL), mantendo-se a temperatura interna entre 10-45 °C. Diluiu-se a mistura com

cloreto de metileno/metanol a 90:10 (100 mL) e as camadas separaram-se. Extraíu-se a camada aquosa com cloreto de metileno/metanol a 90:10 (50 mL) e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio aquoso, saturado (50 mL) e salmoura (150 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna (sílica, cloreto de metileno/metanol a 95:5), para se obter 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetra-hidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridino-1(2H)-ona **106h**, com um rendimento de 90 % (630 mg), sob a forma de um sólido esbranquiçado amorfo: p.f. 205-207 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,51 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 222,0 (M+H).

Exemplo 106i 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-4-car-baldeído **106i**

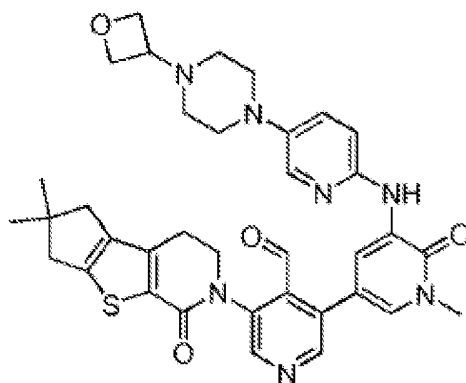


**106i**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromo-isonicotinaldeído (400 mg, 1,5 mmole), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona (**106h**) (170 mg, 0,76 mmole) e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se Xantphos (40 mg, 0,08 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmole) e aqueceu-se a mistura

reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **106i** (200 mg, 65 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 405.

Exemplo 106j 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **106j**



**106j**

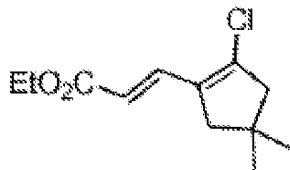
Carregou-se um tubo selado com **106i** (200 mg, 0,50 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (240 mg, 0,51 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmole) e NaOAc (80 mg, 1 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a

10:1, para se obter **106j** (130 mg, 40 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM:  $[M+H]^+$  666.

Exemplo 106 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.-0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **106**

A uma solução de **106j** (130 mg, 0,20 mmole) em metanol (5 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **106** (60 mg, 45 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM:  $[M+H]^+$ : 668. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,15 (t, *J* = 5,0, 1H), 4,56-4,42 (m, 6H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 6H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 107a 3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de (E)-etilo **107a**

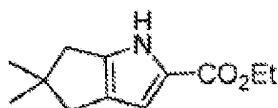


**107a**

Adaptaram-se os dois procedimentos que se seguem do Organic Preparations and Procedures Int., 29(4): 471-498. Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-eno-

carbaldeído (38 g, 240 mmole), em benzeno (240 mL). Adicionou-se à solução etoxicarbonilmetileno-trifenilfosforano (84 g, 240 mmole). Agitou-se a mistura, durante 14 h. Após esse tempo, o dissolvente evaporou-se e triturou-se o resíduo com hexanos (2 L) para extrair o produto dos sub-produtos de PPh<sub>3</sub>. Secaram-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando um gradiente de hexano a 100 % - hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter 3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato de (E)-etilo, **107a**, com um rendimento de 37 % (20 g).

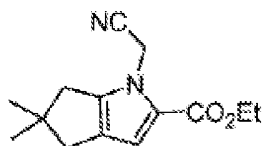
Exemplo 107b 5,5-Dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[b]-pirrol-2-carboxilato de etilo **107b**



**107b**

Carregou-se um frasco de 205 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com **107a** (17 g, 74 mmole), em DMSO (100 mL). Adicionou-se à solução azida de sódio (9,6 g, 150 mmole). Depois, aqueceu-se a mistura para 75 °C e agitou-se, durante 8 h. Depois de se arrefecer para a ta (temperatura ambiente), adicionou-se H<sub>2</sub>O (100 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) e a camada orgânica separou-se. Extraiu-se a camada aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando um gradiente de hexano a 100 % - hexano/acetato de etilo a 1:1, para se obter **107b**, com um rendimento de 37 % (5,7 g).

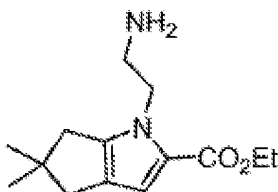
Exemplo 107c 1-(Cianometil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107c**



**107c**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com **107b** (6,2 g, 30 mmole) em DMF (57 mL). Adicionou-se à solução NaH (dispersão a 80 % em óleo mineral, 1,26 g, 42,1 mmole). Agitou-se a mistura resultante, à ta, durante 90 min. Após esse tempo, adicionou-se bromoacetonitrilo (2,94 mL, 42 mmole). Agitou-se a mistura, durante 14 h. Após esse tempo, adicionou-se água (100 mL) e acetato de etilo (200 mL) e a camada orgânica separou-se. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter **107c**, com um rendimento de 95 % (7 g).

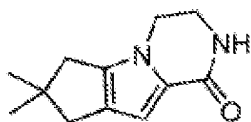
Exemplo 107d Cloridrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclo-penta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo **107d**



**107d**

Purgou-se com azoto um frasco de reação de Parr, de 500 mL e carregou-se com paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 2,0 g de peso anidro), **107c** (4,5 g, 18 mmole), ácido clorídrico a 12 % (9,2 mL, 37 mmole), acetato de etilo (80 mL) e etanol (52 mL). Ligou-se o frasco a um hidrogenador de Parr, despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso a uma pressão de 50 psi e agitou-se, durante 6 h. Após este tempo, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Adicionou-se CELITE® 521 (10,0 g) e filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE® 521. Lavou-se o bolo filtrado com etanol (2 x 50 mL) e concentraram-se os filtrados combinados até à secagem, a pressão reduzida. Utilizou-se o resíduo impuro de cloridrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo, **107d**, na etapa seguinte, sem mais purificação.

Exemplo 107e 4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e**



**107e**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto e carregou-se com cloridrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[b]-pirrol-2-carboxilato impuro, **107d** (~18 mmole), etóxido de sódio (6,2 g, 92 mmole) e etanol (120 mL). Agitou-se a mistura, a 55 °C, ao longo da noite. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (200 mL) e água

(100 mL). Filtrou-se a solução. Lavou-se o sólido com acetato de etilo (15 mL), para se obter 850 mg do produto desejado **107e**. A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida, praticamente até à secagem. Filtrou-se a solução e lavou-se o sólido (1,44 g) com acetato de etilo (15 mL). Secaram-se os sólidos combinados em vácuo, para se obter **107e**, com um rendimento de 61 % (2,3 g).

Exemplo 107f 3-Bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **107f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (400 mg, 1,5 mmole), **107e** (155 mg, 0,76 mmole) e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se Xantphos (40 mg, 0,08 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **107f** (200 mg, 70 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 388.

Exemplo 107g 5-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-3-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **107g**



Carregou-se um tubo selado com **107f** (200 mg, 0,51 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (240 mg, 0,51 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmole) e NaOAc (80 mg, 1 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **107g**, com um rendimento de 35 % (120 mg), sob a forma de um sólido castanho. EM: [M+H]<sup>+</sup> 649.

Exemplo 107 10-[4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107**

A uma solução de **107g** (120 mg, 0,18 mmole), em metanol (5 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmole) e agitou-se a mistura, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **107** (72 mg, 60 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 651. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (d, J = 2,4, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,16 (t, J = 3,0, 1H), 4,56-4,44 (m, 6H), 4,21-4,12 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,57-2,38 (m, 8H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 108a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (3,0 g, 13,6 mmole), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (826 mg, 0,9 mmole), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,8 g, 18,0 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e o resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo, para se obter **108a**, sob a forma de um sólido amarelo (730 mg, pureza: 99 %; rendimento: 31,7 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 344,0.

Exemplo 108b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldeído **108b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (350 mg, 1,02 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (476 mg, 1,02 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (83 mg, 0,10 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (526 mg, 3,06 mmole) e tetra-hidrofurano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a

mistura, à temperatura de refluxo, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (40:1), para se obter **108b**, sob a forma de um sólido branco (400 mg, 61 %). EM:  $[M+H]^+$  649,4.

Exemplo 108 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108**

A uma solução de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldeído **108b** (400 mg, 0,62 mmole), em metanol (30 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (70 mg, 1,86 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **108** (170 mg, 42 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  651,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,92 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,82 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 5,05 (t,  $J = 6,5$ , 1H), 4,72-4,64 (m, 5H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,15 (d,  $J = 4,5$ , 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 8H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 109a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-car-baldeído **109a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (660 mg, 3,0 mmole), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **106h** (665 mg, 3,0 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (270 mg, 0,3 mmole), Xantphos (340 mg, 0,6 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 g, 6,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano, para se obter **109a**, sob a forma de um sólido amarelo (105 mg, 14 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 361.

Exemplo 109b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldeído **109b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **109a** (75 mg, 0,2 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (94 mg, 0,2 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (140 mg, 0,6 mmole) e tetra-hidrofurano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 4 h.

Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (40:1), para se obter **109b**, sob a forma de um sólido amarelo (60 mg, 47 %). EM:  $[M+H]^+$  666.

Exemplo 109 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109**

A uma solução de **109b** (60 mg, 0,1 mmole), em metanol (5 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (11 mg, 0,3 mmole) e agitou-se a mistura, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (0,3 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **109** (14 mg, 24 %), sob a forma de um sólido castanho. CL/EM:  $[M+H]^+$  668. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,94 (t, *J* = 5,0, 1H), 4,55 (t, *J* = 7,0, 2H), 4,39-4,46 (m, 4H), 4,14-4,19 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,21 (d, *J* = 6,5, 6H).

Exemplo 110 1-Metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **110a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metil-

piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,08 mmole), (PinB)<sub>2</sub> (1,37 g, 5,4 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (49 mg, 0,054 mmole), X-phos (52 mg 0,11 mmole), KOAc (318 mg, 3,24 mmole), 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura reacional, a 60 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **110a** impuro, que se utilizou diretamente na reação seguinte. EM: [M+H]<sup>+</sup> 426.

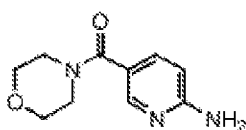
Exemplo 110b 4-(1-Metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **110b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (377 mg, 1,15 mmole), **110a** (320 mg, 0,78 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130 mg, 0,16 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (52,9 mg, 0,23 mmole) e tetra-hidrofurano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante a noite, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (40:1), para se obter **110b**, sob a forma de um sólido amarelo (351 mg, 76 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 593.

Exemplo 110 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metil-piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110**

A uma solução de **110b** (60 mg, 0,1 mmole), em metanol (50 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (11,5 mg, 0,3 mmole), a 0 °C e agitou-se a mistura, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (3 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **110** (26,2 mg, 49 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 595. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 1,5, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,5, 1H), 5,10 (t, *J* = 6,5, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,51-4,30 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 7H), 2,47-2,39 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (d, *J* = 5,0, 3H).

Exemplo 111a (6-Aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**

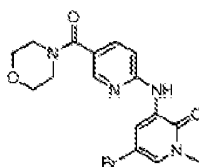


**111a**

A uma solução de morfolina (9,00 g, 103 mmole), em EtOH (400 mL), adicionou-se EDCI (10,0 g, 52,2 mmole), HOBT (7,00 g 51,8 mmole) e ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmole). Após agitação durante 18 h, filtrou-se a suspensão resultante. Triturou-se o sólido com uma mistura de MeOH (100 mL) e cloreto de metileno (100 mL), para se obter

**111a**, sob a forma de um sólido branco (2,7 g, 30 %). CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 208.

Exemplo 111b 5-Bromo-1-metil-3-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **111b**



**111b**

Seguindo o procedimento descrito para a síntese de **101i**, fez-se reagir o produto intermédio **111a** e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona, para se obter **111b**, com um rendimento de 21 %. CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 394. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, J = 2,5, 1H), 8,42 (d, J = 2, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2, 1H), 7,11 (d, J = 8,5, 1H), 3,72 (m, 8H), 3,63 (s, 3H).

Exemplo 111c 1-Metil-3-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **111b** (1,0 g, 0,25 mmole), X-phos (120 mg, 0,025 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (110 g, 0,0125 mmole), KOAc (750 mg, 0,75 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,2 g, 1,25 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e



purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **111c**, sob a forma de um sólido amarelo (700 mg, 63 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 441.

Exemplo 111d 4-(1-Metil-5-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído  
**111d**

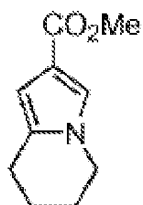
Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **111c** (450 mg, 1,26 mmole), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (413 mg, 1,26 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (102 mg, 0,126 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (85 mg, 0,352 mmole) e THF (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 7:1, para se obter **111d**, sob a forma de um sólido amarelo (700 mg, 63 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 608.

Exemplo 111 2-(3-(Hidroxiometil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **111**

Agitou-se, a 0 °C, durante 30 min, uma mistura de **111d** (60 mg, 0,05 mmole), NaBH<sub>4</sub> (6,4 mg, 0,1 mmole) e MeOH (5 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de

EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **111** (27 mg, 44 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  610. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,78 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,49 (d,  $J = 5$ , 1H), 8,26 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 6,58 (s, 1H), 4,96 (t,  $J = 5$ , 1H), 4,40-4,46 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,56-3,62 (m, 8H), 3,50 (s, 4H), 2,62-2,63 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H).

Exemplo 112a 5,6,7,8-Tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112a**

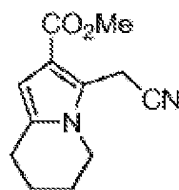


**112a**

Purgou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com azoto e carregou-se com ácido 5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmole), DMF (1,00 g, 13,6 mmole) e cloreto de metileno (300 mL). Arrefeceu-se a solução para 0 °C, utilizando um banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, cloreto de oxalilo (28,0 g, 221 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, ao longo de 30 min e agitou-se, durante 5 h. Após este tempo, concentrou-se a solução resultante, para se obter um sólido castanho. Dissolveu-se este sólido, em metanol anidro (400 mL) e arrefeceu-se a solução para 0 °C. Adicionou-se trietilamina (57 g, 552 mmole) à mistura reacional e agitou-se, durante mais 2 h, à temperatura ambiente. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional até à secagem a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com

cloreto de metileno (300 mL) e lavou-se com água (200 mL) e bicarbonato de sódio aquoso, saturado (200 mL). Secaram-se as camadas orgânicas com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Triturou-se o resíduo resultante com hexano (200 mL), para se obter **112a**, com um rendimento de 58 % (19,1 g), sob a forma de um sólido branco: p.f. 72-74 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,93 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,77 (s, 3H), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,93 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); (APCI<sup>+</sup>) m/z 180,1 (M+H).

Exemplo 112b 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112b**

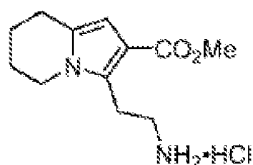


**112b**

Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um funil de adição e um termorregulador, com **112a** (6,70 g, 37,4 mmole), iodoacetoneitrilo (12,5 g, 74,9 mmole), hepta-hidrato de sulfato de ferro(II) (5,20 g, 18,7 mmole) e dimetil-sulfóxido (250 mL). Adicionou-se, gota a gota, peróxido de hidrogénio (35 %, 18,2 g, 187 mmole) à mistura, durante 1 h, através de uma bomba de seringa, à temperatura ambiente, utilizando um banho de água. Adicionou-se hepta-hidrato de sulfato de ferro (II) (2 a 3 equivalentes) à mistura reacional, em porções, para manter a temperatura entre 25 °C e 35 °C, até a cor da mistura reacional estar vermelha escura. Se a CCF mostrar que a reação não estava completa, adicionar-se então mais

peróxido de hidrogénio (2-3 equivalentes) e mais hepta-hidrato de sulfato de ferro(II) (1-2 equivalentes), da mesma maneira, até a reação estar completa. Após esse tempo, repartiu-se a mistura reacional entre uma solução saturada de bicarbonato de sódio (200 mL) e acetato de etilo (400 mL). A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com uma solução saturada de tiosulfonato de sódio (50 mL), secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter **112b**, com um rendimento de 78 % (6,40 g), sob a forma de um óleo amarelo: RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,23 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,94 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 3,81 (s, 3H), 2,74 (t, 2H,  $J = 6,5$  Hz), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); (APCI $^+$ )  $m/z$  219,3 (M+H).

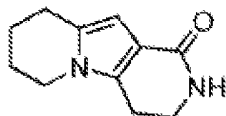
Exemplo 112c Sal do cloridrato de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112c**



**112c**

Hidrogenou-se 3-(cianometil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112b** com um catalisador de óxido de platina, a 50 psi de hidrogénio, em etanol e acetato de etilo, na presença de ácido clorídrico, durante a noite, à temperatura ambiente, para se obter **112c** (380 mg, 1,74 mmole), que se utilizou diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 112d 3,4,6,7,8,9-Hexa-hidropirido[3,4-*b*]indolizina-1(2*H*)-ona **112d**



**112d**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com azoto e carregou-se com sal de cloridrato de 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112c** (preparado antes, estimado 1,74 mmole, presumindo um rendimento quantitativo), etóxido de sódio (354 mg, 5,22 mmole) e etanol (20 mL). Agitou-se a mistura, a 55 °C, durante 5 h. Após esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (200 mL) e água (100 mL). A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter **112d**, com um rendimento de 67 % (220 mg), sob a forma de um sólido branco: p.f. 195-197 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,76 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,78 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,35 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H); (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 191,3 (M+H).

Exemplo 112e 3-Bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-*b*]indolizina-2(1*H*)-il)isonicotinaldeído **112e**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromo-

isonicotinaldeído (400 mg, 1,5 mmole), **112d** (142 mg, 0,76 mmole) e carbonato de césio (176 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se Xantphos (40 mg, 0,08 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (70 mg, 0,08 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **112e** (200 mg, 70 %). EM: [M+H].

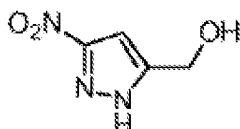
Exemplo 112f 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)-isonicotinaldeído **112f**

Carregou-se um tubo selado com **112e** (200 mg, 0,53 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridino-2(1H)-ona **1011** (240 mg, 0,51 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 mg, 1 mmole) e NaOAc (80 mg, 1 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **112f** (138 mg, 40 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: [M+H]<sup>+</sup> 635.

Exemplo 112 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112**

Agitou-se, a 0 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **112f** (130 mg, 0,20 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,5 mmole), em MeOH (5 mL). Parou-se a mistura com água e extraiu-se com EtOAc (5 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **112** (48 mg, 34 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 637. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,4, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,5, 2H), 4,45 (t, J = 5,5, 2H), 4,36-4,35 (m, 2H), 4,00-3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 6H), 2,70 (t, J = 6,0, 2H), 2,39-2,38 (m, 4H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Exemplo 113a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **113a**

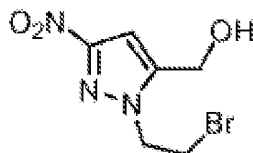


**113a**

Purgou-se um frasco de 3 L, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, um funil de adição e uma entrada de azoto, com azoto e carregou-se com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmole) e THF (420 mL) e arrefeceu-se para -5 °C, utilizando um banho de gelo/acetona. Adicionou-se um complexo de borano-THF (1,0 M, 535 mL, 535 mmole) a uma velocidade tal, que se mantivesse a

temperatura interna da reação abaixo de 5 °C. Depois da adição estar completa, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para -5 °C utilizando um banho de gelo/acetona, adicionou-se água (70 mL) e ácido clorídrico 4 N (70 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 1 h, de modo a destruir o complexo de borano com pirazol. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida, para um volume de aproximadamente de 30 mL. Adicionou-se acetato de etilo (175 mL) e agitou-se a mistura, durante 15 min. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (4 x 200 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 50 mL), salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio, eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)-metanol **113a**, com um rendimento de 94 % (24,0 g), sob a forma de um sólido amarelo claro: RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,90 (s largo, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 144,0 (M+H).

Exemplo 113b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113b**



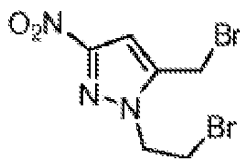
**113b**

Purgou-se um frasco de 1 L, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico e um termorregulador, com azoto e carregou-se com **113a** (25,0 g,



175 mmole), DMF (250 mL) e carbonato de céσιο (70,0 g, 215 mmole) e aqueceu-se, a 104 °C, durante 5 min. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para 0 °C, utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções, dibromoetano (329 g, 1,75 mole), (reação não exotérmica). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 1 h e depois à temperatura ambiente, durante 4 h. Após este tempo, adicionou-se, lentamente, uma solução de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g), em água (400 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 min. Adicionou-se acetato de etilo (450 mL) e a camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (200 mL) e salmoura (200 mL), secaram-se com sulfato de sódio e eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **113b** impuro, com um rendimento de 86 % (37,5 g), sob a forma de um óleo cor de laranja: RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 249,9 (M+H).

Exemplo 113c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **113c**

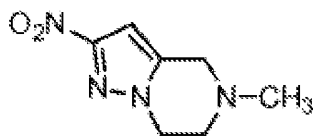


**113c**

Purgou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, uma entrada de azoto e um condensador de refluxo, com azoto e carregou-se com **113b** (37,0 g, 148 mmole) e clorofórmio (160 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para -5 °C,

utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções, tribrometo fosforoso (40,0 g, 148 mmole). Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para -5 °C e adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso, saturado (250 mL) até se atingir um pH de 8,5. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 150 mL) e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com carbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 50 mL) e salmoura (75 mL), secaram-se com sulfato de sódio e eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter um resíduo amarelo, que se dissolveu com um ligeiro aquecimento, em cloreto de metileno (60 mL). Adicionou-se hexanos (aproximadamente 20 mL) e a solução ficou turva. Aqueceu-se a mistura até se formar um precipitado, adicionou-se cloreto de metileno (9 mL) e a solução ficou clara. Deixou-se a solução arrefecer para a temperatura ambiente e, passadas 4 h, recolheram-se os cristais resultantes por filtração em vácuo. Lavou-se o bolo filtrado com uma mistura arrefecida com gelo de cloreto de metileno:hexanos a 1:2 (2 x 20 mL), para se obter 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (19,7 g). Os filtrados combinados evaporaram-se e continuou-se o procedimento novamente, para se obter mais 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Combinaram-se os sólidos e secaram-se em vácuo forte, durante 18 h, para se obter 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c**, com um rendimento de 57 % (26,0 g), sob a forma de cristais brancos: p.f. 95-97 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J = 6,0 Hz).

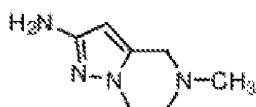
Exemplo 113d 5-Metil-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-  
[1,5-a]pirazina **113d**



**113d**

Carregou-se um frasco de 1 L, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com THF (350 mL), **113c** (10,0 g, 32,2 mmole), uma solução 2 M de metilamina, em THF (113 mL, 225 mmole) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 72 h. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional até à secagem, a pressão reduzida e agitou-se o sólido resultante com uma mistura de acetato de etilo (75 mL) e carbonato de potássio aquoso a 10 % (75 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 75 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com carbonato de potássio aquoso a 10 % (75 mL), seguida de salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **113d**, com um rendimento de 97 % (5,70 g), sob a forma de um sólido amarelo: RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 2,52 (s, 3H); EM (ESI $^+$ )  $m/z$  183,0 (M+H).

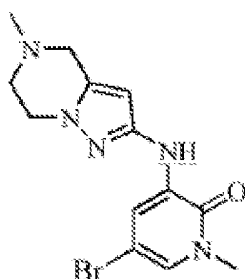
Exemplo 113e 5-Metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pi-  
razin-2-amina **113e**



**113e**

Purgou-se com azoto um frasco de reação de Parr de 500 mL e carregou-se com paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 800 mg de peso anidro) e uma solução de **113d** (4,00 g, 2,20 mmole), em etanol (160 mL). Ligou-se o frasco a um hidrogenado de Parr, despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso, a uma pressão de 45 psi e agitou-se, durante 2 h. Após este tempo, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Adicionou-se CELITE® 521 (1,0 g) e filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE® 521. Lavou-se o bolo filtrado com etanol (2 x 75 mL) e concentraram-se os filtrados combinados até à secagem, a pressão reduzida, para se obter **113e**, com um rendimento de 99 % (3,31 g), sob a forma de um sólido cor de laranja: RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H,  $J = 5,7$  Hz), 2,45 (s, 3H); EM ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  153,1 (M+H).

Exemplo 113f 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **113f**

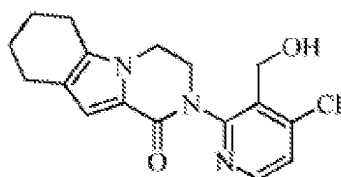


**113f**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **113e** (1,02 g, 6,7 mmole), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (2,15 g, 8,1 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (610 mg, 0,67 mmole), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo (775 mg, 1,34 mmole), carbonato de céσιο (4,37 g, 13,6 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização

com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (15:1, v/v), para se obter **113f** (380 mg, 14 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 338.

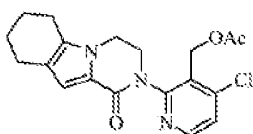
Exemplo 113g 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **113g**



**113g**

A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (1,0 g, 3,0 mmole), em metanol (50 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmole), a 10 °C e agitou-se a mistura, durante mais 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1 mL) e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo, em diclorometano (50 mL) e lavou-se com água (10 mL). Secou-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **113g**, sob a forma de um sólido amarelo (900 mg, 90 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 332.

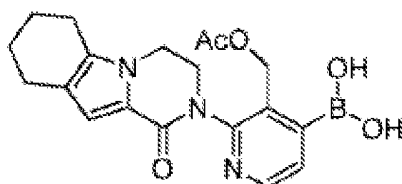
Exemplo 113h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-3-il)metilo **113h**



**113h**

A uma mistura de **113g** (900 mg, 2,7 mole) e trietilamina (900 mg, 9,0 mole), em diclorometano (5 mL), adicionou-se, gota a gota, cloreto de acetilo (600 mg, 6,0 mole), enquanto se agitava, à temperatura ambiente e agitou-se, durante mais 1 h. Concentrou-se a mistura reacional e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano, para se obter **113h**, sob a forma de um sólido branco (950 mg, 94 %). EM:  $[M+H]^+$  374.

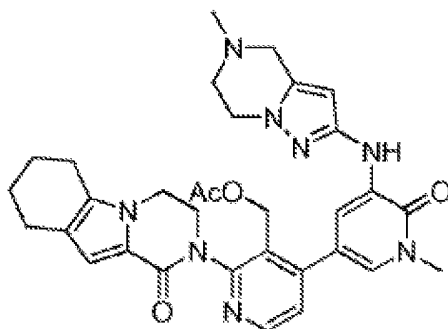
Exemplo 113i Acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i**



**113i**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **113h** (950 mg, 2,5 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmole), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,5 mmole), AcOK (735 mg, 3 eq., 7,5 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura para 65 °C, durante 14 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com PE/EA = 3/1 (10 mL), para se obter **113i**, sob a forma de um sólido amarelo (950 mg, 87 %). EM:  $[M+H]^+$  383.

Exemplo 113j Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **113j**



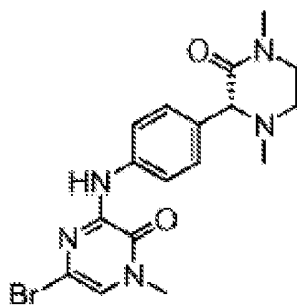
**113j**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **113f** (190 mg, 0,56 mmole), **113i** (215 mg, 0,56 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (47 mg, 0,056 mmole), NaOAc 1,0 M (93 mg, 1,12 mmole, 2,0 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 M (240 mg, 1,12 mmole, 2,0 equiv.) e acetonitrilo (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (10:1, v/v), para se obter **113j** (300 mg, 94 %), sob a forma de um sólido castanho. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 597.

Exemplo 113 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **113**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **113j** (300 mg, 0,50 mmole) e LiOH·H<sub>2</sub>O (120 mg, 2,50 mmole), em <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **113** (91 mg, 32 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 555. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 5 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,01-5,02 (m, 1H), 4,61-4,62 (m, 1H), 4,48-4,49 (m, 1H), 4,32-4,33 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 4H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,60-3,59 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 2H), 1,78-1,79 (m, 2H).

Exemplo 114a (R)-5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **114a**

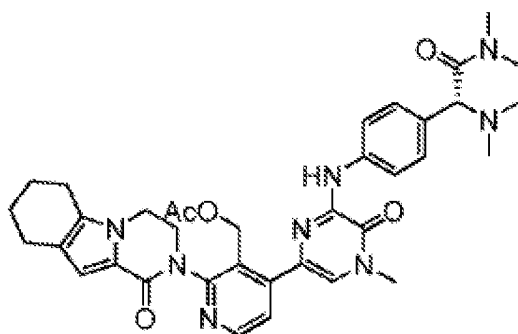


**114a**



Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com (R)-3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona (1,08 g, 5 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,47 g, 5,5 mmole), di-isopropiletilamina (1,94 g, 15 mmole) e <sup>3</sup>PrOH (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se a mistura com acetato de etilo (50 mL x 2). A camada orgânica separou-se, combinou-se, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (10:1, v/v), para se obter **114a** (1,8 g, 90 %), sob a forma de um sólido vermelho. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 406.

Exemplo 114b Acetato de (R)-(4-(6-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-3-il)metilo **114b**



**114b**

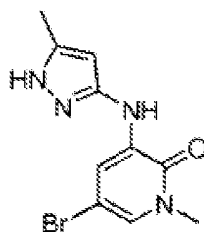
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **114a** (228 mg, 0,56 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (215 mg, 0,56 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (47 mg, 0,056 mmole), NaOAc 1,0 M (93 mg,

1,12 mmole, 2,0 equiv.),  $K_3PO_4$  1,0 M (240 mg, 1,12 mmole, 2,0 equiv.) e acetonitrilo (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (10:1, v/v), para se obter **114b** (360 mg, 96 %), sob a forma de um sólido castanho. CL/EM:  $[M+H]^+$  665.

Exemplo 114 (R)-2-(4-(6-(4-(1,4-Dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **114b** (360 mg, 0,54 mmole) e  $LiOH \cdot H_2O$  (138 mg, 2,76 mmole), em  $^iPrOH/THF$  (1:1, 3 mL) e  $H_2O$  (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **114** (72 mg, 21 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM:  $[M+H]^+$  623. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 4,5$ , 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,36 (d,  $J = 8,0$ , 2H), 6,89 (s, 1H), 5,12-5,14 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,21-3,22 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

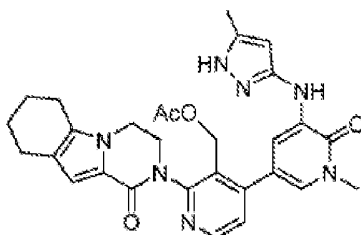
Exemplo 115a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a**



**115a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (1 g, 10 mmole) (1), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 15 mmole) (2) e carbonato de céσιο (6,4 g, 20 mmole). Adicionou-se Xantphos (400 mg, 0,8 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (700 mg, 0,8 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **115a** (1,0 g, 35 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 283.

Exemplo 115b 4-(1-Metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **115b**



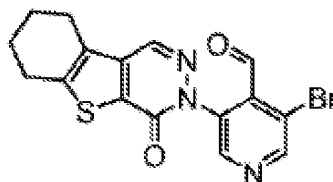
**115b**

Carregou-se um tubo selado, com **115a** (280 mg, 1 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (420 mg, 1,1 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,056 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg) e NaOAc (50 mg), em CH<sub>3</sub>CN (10 mL) e H<sub>2</sub>O (3 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **115b**, com um rendimento de 35 % (190 mg), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: [M+H]<sup>+</sup> 542.

Exemplo 115 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **115**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com **115b** (190 mg, 0,35 mole), em THF/iPA/H<sub>2</sub>O (5 mL/5 mL/2 mL) e LiOH (85 mg, 3,5 mmole), enquanto se agitava. Agitou-se esta mistura, a 50 °C, durante 0,5 h. Depois, adicionou-se 20 mL de H<sub>2</sub>O e extraiu-se a mistura com EA (30 mL x 3). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se, para se obter um sólido amarelo, que se purificou por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **115**, sob a forma de um sólido branco (48 mg, rendimento de 30 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 500. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (d, J = 6,0, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,0, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,59-3,86 (m, 7H), 3,69 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 4H), 2,25 (s, 3H) 1,88-1,77 (m, 4H).

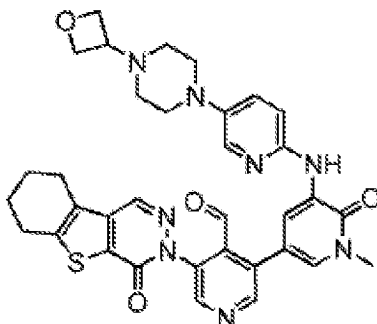
Exemplo 116a 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-4-carbaldeído  
**116a**



**116a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (200 mg, 0,76 mmole), 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (160 mg, 0,76 mmole) e carbonato de césio (176 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se iodeto cuproso CuI (100 mg, 0,76 mmole) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com EtOAC/PE (1:2), para se obter **116a** (80 mg, 30 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 390.

Exemplo 116b 3-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-4-carbaldeído **116b**



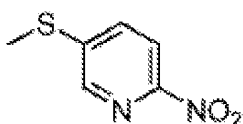
**116b**

Carregou-se um tubo selado, com **116a** (80 mg, 0,20 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (96 mg, 0,20 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg) e NaOAc (20 mg), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **116b**, com um rendimento de 35 % (46 mg). EM: [M+H]<sup>+</sup> 651.

Exemplo 116 4-Hidroxiometil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116**

A uma solução de **116b** (46 mg, 0,07 mmole), a 0 °C, em metanol (4 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **116** (12 mg, 28 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,0, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,0, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 4,46-4,44 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t, J = 4,5, 4H), 2,94-2,93 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 2H), 2,38 (t, J = 4,0, 4H), 1,89-1,84 (m, 4H).

Exemplo 117a 5-(Metiltio)-2-nitropiridina **117a**

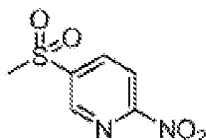


**117a**

A uma mistura de 5-cloro-2-nitropiridina (3 g, 18 mmole), em MeOH (20 mL), adicionou-se metanotiolato de sódio (1,4 g, 20 mmole), a 0 °C e agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 horas. Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se com água e secou-se em vácuo, para se obter **117a** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (2 g, 66 %), que se

utilizou sem mais purificação na etapa seguinte. EM:  $[M+H]^+$  171.

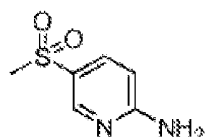
Exemplo 117b 5-(Metilsulfonil)-2-nitropiridina **117b**



**117b**

A uma mistura de **117a** (260 mg, 0,5 mmole), em ácido acético (15 mL), adicionou-se  $H_2O_2$  (aq. a 30 %) (7,5 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante a noite, a 25 °C. Verteu-se a solução reacional em água e extraiu-se com EtOAC e concentrou-se, até se obter um líquido amarelo claro, purificado por gel de sílica com (EtOAC/PE a 1:3), para se obter **117b** (2 g, 86 %). EM:  $[M+H]^+$  203.

Exemplo 117c 5-(Metilsulfonil)piridin-2-amina **117c**

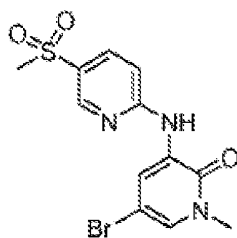


**117c**

Agitou-se, a 25 °C, em atmosfera de  $H_2$  (50 Psi), durante a noite, uma mistura de **117b** (2 g, 10 mmole), MeOH (10 mL) e Pd/C (120 mg), em metanol (8 mL). Eliminou-se o Pd/C por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **117c** (1,7 g, 98 %). EM:  $[M+H]^+$  173.



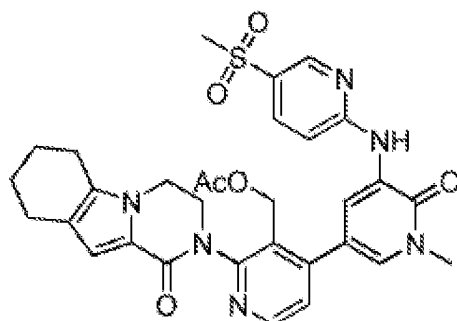
Exemplo 117d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **117d**



**117d**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), **117c** (1,7 g, 10 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,2 g, 20 mmole) e carbonato de césio (6,4 g, 20 mmole). Adicionou-se Xantphos (300 mg, 0,8 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (500 mg, 0,8 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h (horas). Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Eliminou-se a mistura reacional por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **117d** (1 g, 30 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 358.

Exemplo 117e Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-3-il)metilo **117e**



**117e**

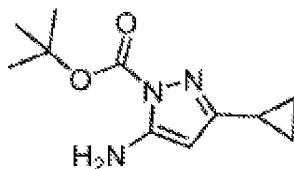
Carregou-se um tubo selado, com **117d** (100 mg, 0,28 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,3 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (126 mg, 0,6 mmole) e NaOAc (60 mg, 0,6 mmole), em MeCN (8 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna de gel de sílica, eluindo-se com DCM:MeOH (20:1), para se obter **117e** (100 mg, 40 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 617.

Exemplo 117 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridino-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **117**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com **117e** (100 mg, 0,2 mole), em THF/iPA/H<sub>2</sub>O (5 mL/5 mL/2 mL) e LiOH (50 mg, 2 mmole),

enquanto se agitava. Agitou-se esta mistura, a 50 °C, durante 0,5 h. Depois, adicionou-se 20 mL de H<sub>2</sub>O e extraiu-se a mistura com EA (30 mL x 3). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se, para se obter um sólido amarelo, que foi purificado por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **117**, sob a forma de um sólido branco (72 mg, rendimento de 90 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 575. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,0, 1H), 8,60 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 2,5, 1H), 7,98 (dd, J = 2,5, 4,0, 1H), 7,69 (d, J = 2,4, 1H), 7,49-7,47 (d, J = 9,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,99 (t, J = 4,5, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 4H).

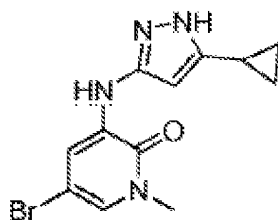
Exemplo 118a 5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo **118a**



**118a**

A uma mistura de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,828 g, 6 mmole), em THF (5 mL), adicionou-se (Boc)<sub>2</sub>O (0,436 g, 2 mmole), em THF (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 15 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 6:1, para se obter **118a**, sob a forma de um sólido branco (240 mg, 54 %). CL/EM: (M-Boc)<sup>+</sup> 124.

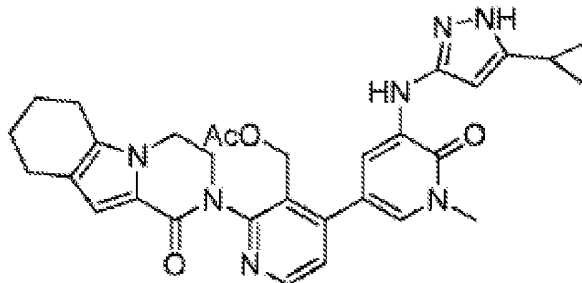
Exemplo 118b 5-Bromo-3-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **118b**



**118b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), **118a** (455 mg, 1,95 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,40 g, 1,5 mmole) e carbonato de céσιο (1,22 g, 3,75 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (87 mg, 0,15 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (70 mg, 0,075 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 15 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etilo (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL x 2). Combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 50:1, para se obter **118b**, sob a forma de um sólido amarelo (320 mg, 50 %). CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 309. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,5, 1H), 7,35 (d, J = 2,5, 1H), 5,77 (d, J = 2, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Exemplo 118c Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-3-il)metilo **118c**



**118c**

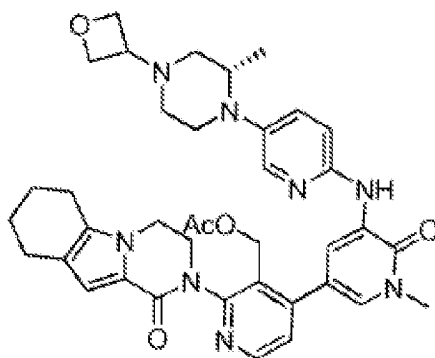
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **118b** (310 mg, 1 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-4-ilborônico **113i** (385 mg, 1 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (80 mg, 0,1 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2 mmole), NaOAc (165 mg, 2 mmole), CH<sub>3</sub>CN (15 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 3 h. Evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (50:1, v/v), para se obter **118c** (400 mg, 68 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 569.

Exemplo 118 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **118**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **118c** (350 mg, 0,62 mmole) e LiOH·H<sub>2</sub>O (260 mg, 6,2 mmole), em <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). A mistura evaporou-se *in*

vacuo e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **118** (200 mg, 54 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 526. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5, 1H), 8,05 (d, *J* = 2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2, 1H), 7,31 (d, *J* = 5, 1H), 6,5 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 2, 1H), 4,95 (t, *J* = 5, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,38-4,40 (m, 1H), 4,19-4,21 (m, 3H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,61-2,62 (m, 1H), 2,56-2,57 (m, 1H), 2,48-2,49 (m, 2H), 1,81-1,82 (m, 3H), 1,70-1,71 (m, 2H), 0,88-0,89 (m, 2H), 0,63-0,64 (m, 2H).

Exemplo 119a Acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **119a**



**119a**

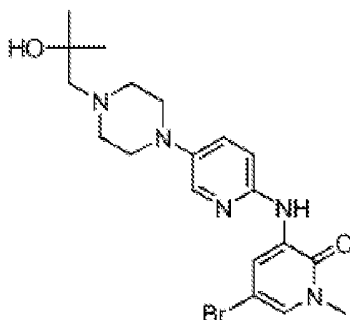
Seguindo os procedimentos descritos para **118c**, fez-se reagir acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (250 mg) e (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(3-metil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130e** (233 mg), para se obter **119a**,

sob a forma de um sólido amarelo (230 mg, 62 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 693.

Exemplo 119 (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119**

Seguindo os procedimentos descritos para **118**, a hidrólise do acetato de **119a**, com LiOH·H<sub>2</sub>O, em <sup>1</sup>PrOH/THF (1:1) e H<sub>2</sub>O, originou **119**, sob a forma de um sólido branco (184 mg, 85 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 651. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 5,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0, 1H), 7,35 (d, J = 5,0, 1H), 7,33 (d, J = 7,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J = 9,0, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 5H), 4,51 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,0, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 7H), 2,24 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 0,99 (d, J = 6,5, 3H).

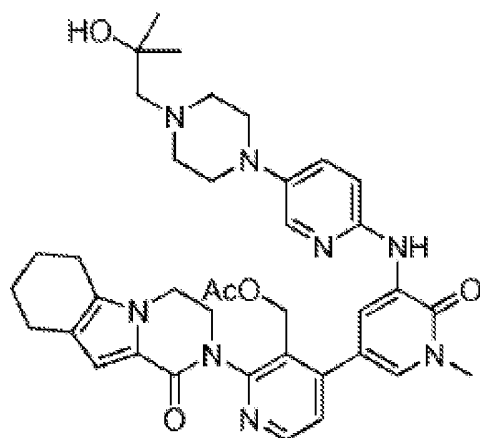
Exemplo 120a 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **120a**



**120a**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (500 mg, 1,37 mmole), 2,2-dimetiloxirano (990 mg, 13,7 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4,11 mmole) e CH<sub>3</sub>CN (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 15 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se em vácuo. Utilizou-se **120a** impuro, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação (460 mg, 77 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 437.

Exemplo 120b Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **120b**



**120b**

Seguindo os procedimentos descritos para a preparação de **118c**, a reação de **120a** (435 mg, 1,0 mmole) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (383 mg, 1 mmole), originou **120b** (437 mg, 63 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 696.



Exemplo 120 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **120**

Seguindo os procedimentos descritos para a preparação de **118**, a hidrólise do acetato de **120b** (70 mg, 0,1 mmole), com LiOH·H<sub>2</sub>O, em <sup>1</sup>PrOH/THF (1:1) e H<sub>2</sub>O, originou **120** (27 mg, 42 %), sob a forma de um sólido cinzento. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 3, 1H), 8,50 (d, *J* = 5, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3, 1H), 7,46 (d, *J* = 2, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,87-3,88 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,03-3,05 (m, 4H), 2,64-2,66 (m, 5H), 2,61-2,63 (m, 1H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,70-1,71 (m, 4H), 1,10 (s, 6H).

Exemplo 121a 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **121a**

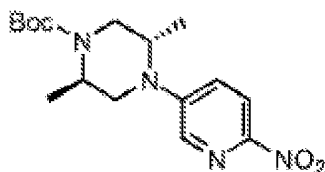
Carregou-se um frasco com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (88 mg, 0,27 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (125 mg, 0,27 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg), em THF (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Fez-se o refluxo da mistura reacional, durante 4 h e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **121a**

(90 mg, 56 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  633.

Exemplo 121 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **121**

A 0 °C, adicionou-se uma suspensão de **121a** (76 mg, 0,12 mmole), em metanol (4 mL), boro-hidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **121** (56 mg, 74 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  635. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,66 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,85 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 6,81 (d,  $J = 8,0$ , 1H), 6,67 (d,  $J = 6,0$ , 1H), 5,08 (d,  $J = 11,5$ , 1H), 4,67-4,72 (m, 4H), 4,51 (d,  $J = 12,0$ , 1H), 4,35 (t,  $J = 12,0$ , 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 1H), 3,16-3,17 (m, 4H), 2,70-2,74 (m, 4H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,94-1,95 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H).

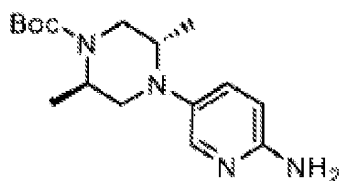
Exemplo 122a 2,5-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (2R,5S)-terc-butilo **122a**



**122a**

Seguindo os procedimentos descritos para **101g**, fez-se reagir 2,5-dimetilpiperazino-1-carboxilato de (2*R*,5*S*)-terc-butilo (1,5 g, 6,0 mmole) e 5-bromo-2-nitropiridina (1212 mg, 6,0 mmole), para se obter **122a**, sob a forma de um sólido amarelo (1500 mg, 75 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 337.

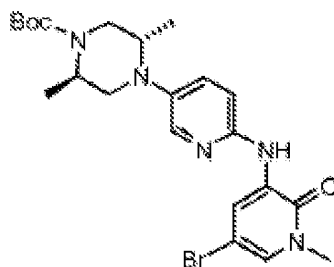
Exemplo 122b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazino-1-carboxilato de (2*R*,5*S*)-terc-butilo **122b**



**122b**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101h**, a reação de **122a** (1,5 g, 4,46 mmole), originou **122b**, sob a forma de um sólido amarelo (1130 mg, 83 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 307.

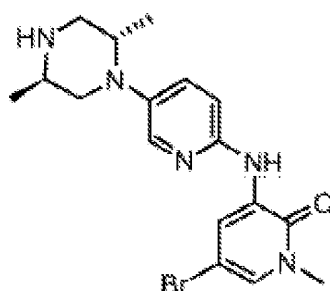
Exemplo 122c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazino-1-carboxilato de (2*R*,5*S*)-terc-butilo **122c**



**122c**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101i**, a reação de **122b** (766 mg, 2,50 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (668 mg, 2,50 mmole), originou **122c**, sob a forma de um sólido amarelo (978 mg, 79 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  492.

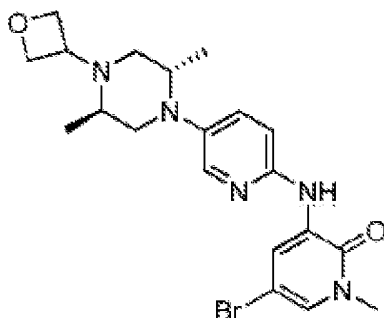
Exemplo 122d 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-2,5-dimetilpiperazino-1-carboxilato de (2*R*,5*S*)-terc-butilo **122d**



**122d**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101j**, a reação de **122c** (978 mg, 1,99 mmole), originou **122d**, sob a forma de um sólido amarelo (700 mg, 90 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  392.

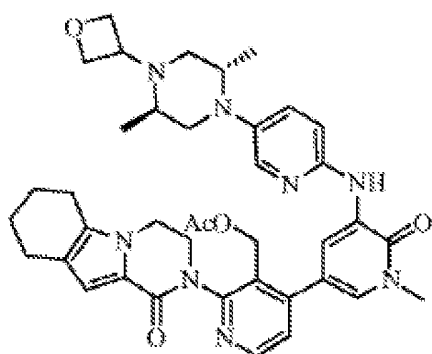
Exemplo 122e 5-Bromo-3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e**



**122e**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101k**, a reação de **122d** (700 mg, 1,79 mmole), originou **122e**, sob a forma de um sólido amarelo (723 mg, 91 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  448.

Exemplo 122f Acetato de (4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **122f**



**122f**

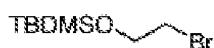
Seguindo os procedimentos descritos para o composto **113j**, a reação de **122e** (723 mg, 1,62 mmole) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (613 mg, 1,62 mmole), originou **122f**, sob a forma de um sólido amarelo (464 mg, 41 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  707.

Exemplo 122 2-(4-(5-(5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **113**, fez-se a hidrólise de **122f** (464 mg, 0,66 mmole), com

hidróxido de lítio, originou **122**, sob a forma de um sólido branco (83 mg, 20 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  665. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$ , 2H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 9,0$ , 1H), 5,07 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 2H), 4,68-4,61 (m, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 1,99-1,90 (m, 3H), 1,80 (s, 2H), 0,91 (t,  $J = 5,5$ , 6H).

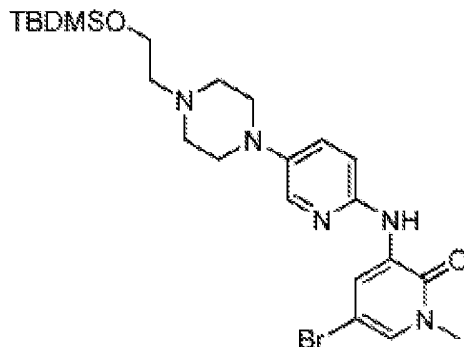
Exemplo 123a (2-Bromoetoxi) (terc-butil)dimetilsilano 123 a



**123a**

A uma solução de 2-bromoetanol (5,0 g, 40,3 mmole), em DCM (20 mL), adicionou-se cloreto de terc-butildimetilsililo (9,1 g, 60,5 mmole) seguido das adições de trietilamina (8,14 g, 80,6 mmole) e 4-dimetilaminopiridina (49,2 mg, 0,4 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 15 h e concentraram-se *in vacuo*. Repartiu-se o resíduo entre HCl 1 N e acetato de etilo. Extraíu-se a porção aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as porções orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*, para se obter um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo-se com PE:EA (50:1), para se obter **123a**, sob a forma de um óleo incolor (6,0 g, 62,4 %). CL/EM:  $(M+H)^+$  241.

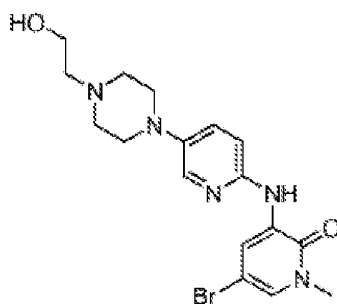
Exemplo 123b 5-Bromo-3-(5-(4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123b**



**123b**

A uma suspensão de **123a** (231 mg, 0,96 mmole), em MeCN (40 mL), a 70 °C, adicionou-se 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (350 mg, 0,96 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 3 dias. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (30:1), para se obter **123b**, sob a forma de um sólido amarelo (452 mg, 90 %). EM:  $[M+H]^+$  524,7.

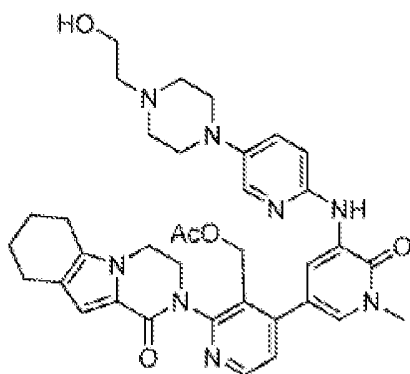
Exemplo 123c 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **123c**



**123c**

A uma suspensão de **123b** (300 mg, 0,57 mmole), à temperatura ambiente, em MeOH (20 mL), adicionou-se ácido L-(-)-canforsulfônico (199 mg, 0,86 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante a noite. Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se a mistura com acetato de etilo (50 mL x 2). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro e concentraram-se para se obter **123c** (325 mg, 95 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  408,7.

Exemplo 123d Acetato de (4-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **123d**



**123d**

Carregou-se um tubo selado com **123c** (200 mg, 0,49 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico (**113i**) (188 mg, 0,49 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,049 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (208 mg, 0,98 mmole), NaOAc (133 mg, 0,98 mmole), H<sub>2</sub>O (3 mL) e MeCN (50 mL). Aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 3 h. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica, eluindo-se com DCM/MeOH a 30:1, para se obter **123d** (187 mg, 57 %). EM:  $[M+H]^+$  667,7.



Exemplo 123 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **123**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **123d** (187 mg, 0,28 mmole) e LiOH (235 mg, 5,6 mmole), em <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 3,5 mL) e H<sub>2</sub>O (0,5 mL). Depois, evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (5 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **123** (40 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 625,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,5, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 10, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 5H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,74-2,54 (m, 10H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 3H).

Exemplo 124a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a**

A uma suspensão de 2-bromo-4-cloronicotinal-deído **103a** (641 mg, 2,9 mmole) e 8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (400 mg, 1,94 mmole), em dioxano (20 mL), adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (536 mg, 3,88 mmole), CuI (369 mg, 1,94 mmole) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (471 mg, 1,96 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução resultante, durante 30 min, agitou-se a mistura, a 80 °C, durante 16 h. Deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se a H<sub>2</sub>O

(100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 200 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com PE:EA (5:1) para se obter **124a** (230 mg, 34 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 346.

Exemplo 124b 4-[1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124b**

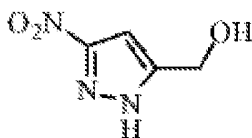
Carregou-se um frasco de fundo redondo com **124a**, 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (271 mg, 0,58 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg, 0,06 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (323 mg, 1,16 mmole), THF (15 mL) e H<sub>2</sub>O (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **124b**, sob a forma de um sólido amarelo (200 mg, 53 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 651.

Exemplo 124 3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-

6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatri-ciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124b** (200 mg, 0,31 mmole), NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,92 mmole) e CH<sub>3</sub>OH (10 mL). Depois, extraiu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **124** (100 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 653. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,85-4,87 (m, 1H), 4,55-4,57 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 2H), 3,67-4,39 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,42-3,45 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 2,38-2,40 (m, 4H), 1,87-1,89 (m, 4H).

Exemplo 125a (3-Nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **125a**

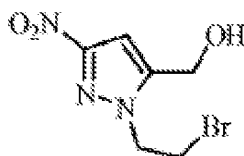


**125a**

Purgou-se um frasco de 3 L, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, um funil de adição e uma entrada de azoto, com azoto e carregou-se com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmole) e THF (420 mL) e arrefeceu-se para -5 °C, utilizando um banho de gelo/acetona. Adicionou-se uma solução do complexo de borano-THF (1,0 M, 535 mL, 535 mmole), a uma velocidade que mantivesse a temperatura interna da mistura reacional abaixo de 5 °C. Depois da adição estar completa, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à

temperatura ambiente, durante 18 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , utilizando um banho de gelo/acetona, adicionou-se água (70 mL) e ácido clorídrico 4 N (70 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 1 h, de modo a destruir o complexo de borano com pirazol. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida, para um volume de, aproximadamente, 30 mL. Adicionou-se acetato de etilo (175 mL) e agitou-se a mistura, durante 15 min. Separou-se a camada aquosa e extraiu-se com acetato de etilo (4 x 200 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 50 mL), salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio, eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **125a**, com um rendimento de 94 % (24,0 g), sob a forma de um sólido amarelo claro: RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,90 (s largo, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H,  $J = 5,4$  Hz), 4,53 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz); EM (ESI $^+$ )  $m/z$  144,0 (M+H).

Exemplo 125b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **125b**

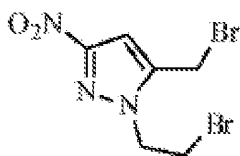


**125b**

Purgou-se um frasco de 1 L, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico e um termostato, com azoto e carregou-se com **125a** (25,0 g, 175 mmole), DMF (250 mL) e carbonato de cézio (70,0 g, 215 mmole) e aqueceu-se a  $104\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 5 min. Depois,

arrefeceu-se a mistura reacional para 0 °C, utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções, dibromoetano (329 g, 1,75 mole) (reação não exotérmica). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 1 h e depois, à temperatura ambiente, durante 4 h. Após este tempo, adicionou-se, lentamente, uma solução de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (40 g), em água (400 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 min. Adicionou-se acetato de etilo (450 mL) e a camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 100 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (200 mL), salmoura (200 mL), secaram-se com sulfato de sódio e eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **125b** impuro, com um rendimento de 86 % (37,5 g), sob a forma de um óleo cor de laranja: RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 249,9 (M+H).

Exemplo 125c 1-(2-Bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **125c**

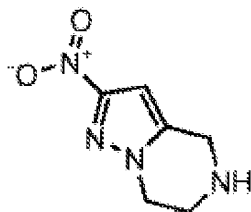


**125c**

Purgou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, uma entrada de azoto e um condensador de refluxo, com azoto e carregou-se com **125b** (37,0 g, 148 mmole) e clorofórmio (160 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para -5 °C, utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções, tribrometo fosforoso (40,0 g, 148 mmole). Retirou-se

o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso, saturado (250 mL) até se atingir um pH de 8,5. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 150 mL) e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com carbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 50 mL), salmoura (75 mL), secaram-se com sulfato de sódio e eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter um resíduo amarelo, que se dissolveu, com um ligeiro aquecimento, em cloreto de metileno (60 mL). Adicionaram-se hexanos (aproximadamente 20 mL) e a solução tornou-se turva. Aqueceu-se a mistura até se formar um precipitado sólido, adicionou-se cloreto de metileno (9 mL) e a solução tornou-se clara. Deixou-se a solução arrefecer para a temperatura ambiente e passadas 4 h recolheram-se os cristais resultantes por filtração em vácuo. Lavou-se o bolo filtrado com uma mistura de cloreto de metileno:hexanos a 1:2 arrefecida (2 x 20 mL), para se obter 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Os filtrados combinados evaporou-se e realizou-se novamente o procedimento, para se obter mais 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1*H*-pirazol. Combinaram-se os sólidos e secaram-se em vácuo forte, durante 18 h para se obter **125c**, com um rendimento de 57 % (26,0 g), sob a forma de cristais brancos: p.f. 95-97  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ).

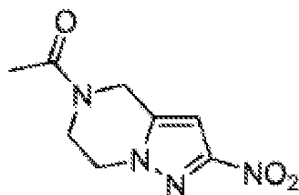
Exemplo 125d 2-Nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **125d**



**125d**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **125c** (4 g, 12,9 mmole), uma solução 0,5 M de amônia, em dioxano (200 mL). Aqueceu-se, cuidadosamente, a mistura resultante para 50 °C, durante a noite. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo H<sub>2</sub>O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com EtOAc (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Concentrou-se a solução resultante a pressão reduzida, para se obter **125d** impuro, com um rendimento de 100 % (2,1 g).

Exemplo 125e 1-(2-Nitro-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **125e**

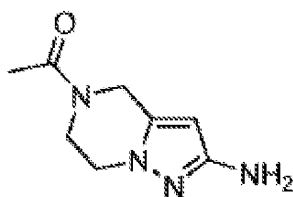


**125e**

Carregou-se um frasco de 200 mL, de fundo redondo, com **125d** (2,1g, 12,9 mmole), trietilamina (5,5 mL, 38,7 mmole), cloreto de acetilo (1,1 mL, 15,5 mmole) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL).

Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo H<sub>2</sub>O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com EtOAc (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (100 mL). Extraíram-se novamente os extratos aquosos combinados com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH a 9:1 (2 x 50 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de sódio. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna, eluindo-se com um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH a 9:1, para se obter **125e**, com um rendimento de 84 % (2,3 g).

Exemplo 125f 1-(2-Amino-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **125f**

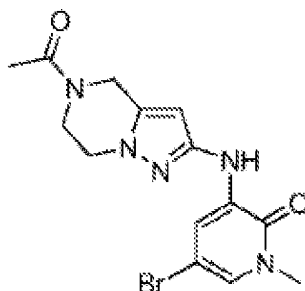


**125f**

Carregou-se um frasco de hidrogenação de Parr, de 500 mL, com **125e** (2,3 g, 10,9 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 570 mg de peso anidro) e etanol (100 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso, a uma pressão de 50 psi e agitou-se, durante 2 h, num aparelho de hidrogenação de Parr. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® 521 e lavagem com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH a 1:1 (500 mL). Concentrou-se a solução resultante a pressão reduzida, para se obter **125f** impuro, com um rendimento de 95 % (1,9 g).



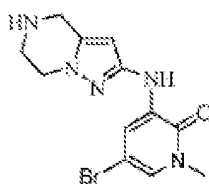
Exemplo 125g 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **125g**



**125g**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **125f** (860 mg, 4,8 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmole) e carbonato de céσιο (3,4 g, 10,5 mmole), em 1,4-dioxano (67 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução, durante 30 min, adicionou-se Xantphos (330 mg, 0,6 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (300 mg, 0,3 mmole), e aqueceu-se a mistura reacional para 100 °C, durante 16 h. Após este tempo, adicionou-se H<sub>2</sub>O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com EtOAc (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna, eluindo-se com um gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O:MeOH a 60:35:5, para se obter **125g**, com um rendimento de 41 % (720 mg).

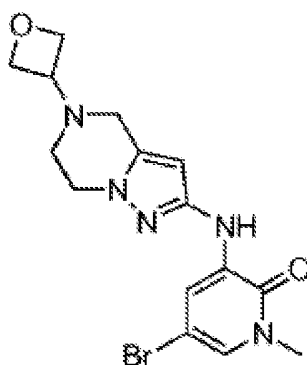
Exemplo 125h 5-Bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125h**



**125h**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com a um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **125g** (250 mg, 0,7 mmole), NaOH aquoso (5 N, 6 mL) e etanol (6 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 30 min. Após este tempo, adicionou-se acetato de etilo (5 mL) e água (5 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 5 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (10 mL), secaram-se com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **125h** impuro, com um rendimento de 91 % (200 mg).

Exemplo 125i 5-Bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona  
**125i**

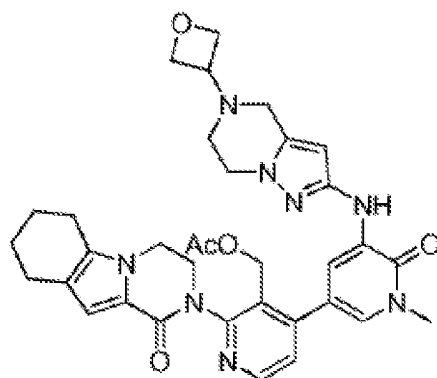


**125i**

Sintetizou-se o composto **125i** utilizando o mesmo procedimento para **101k**, em que se misturou 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125h**) (250 mg, 0,78 mmole) e oxetan-3-ona (600 mg, 8,3 mmole), em metanol (8 mL). Adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (148 mg, 3 mmole) e cloreto de zinco (165 mg, 1,5 mmole), em metanol (8 mL) e aqueceu-se a mistura reacional, a 48 °C, durante 12 horas. Em continuação e uma cromatografia rápida em coluna (sílica, cloreto de metileno/

éter de dietilo/metanol a 60:35:5), para se obter 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125i**), com um rendimento de 34 % (100 mg), sob a forma de um sólido verde claro: EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 382,1 (M+H).

Exemplo 125j Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **125j**



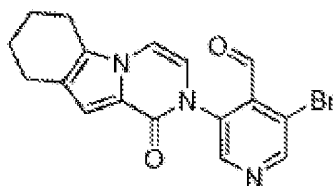
**125j**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **113j**, fez-se reagir o ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmole) e **125i** (198 mg, 0,52 mmole), para se obter **125j**, sob a forma de um sólido amarelo (200 mg, 60 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 639.

Exemplo 125 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **125**

Seguindo os procedimentos descritos no exemplo 123, hidrolisou-se **125j** (200 mg 0,31 mmole) com hidróxido de lítio, para se obter **125**, sob a forma de um sólido branco (116 mg, 62 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  597. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,69 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 6,89 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,02 (t,  $J = 6,5$ , 1H), 4,75 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,67 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 4H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (d,  $J = 4,5$ , 2H), 2,82 (t,  $J = 4,5$ , 2H), 2,50-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H).

Exemplo 126a 3-Bromo-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **126a**

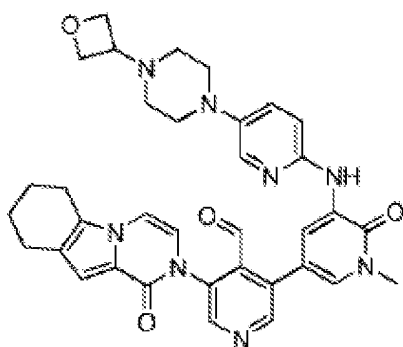


**126a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 3,5-dibromo-isonicotinaldeído (604 mg, 2,28 mmole), 6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (142 mg, 0,76 mmole) e carbonato de césio (485 mg, 1,5 mmole). Adicionou-se CuI

(143 mg, 0,76 mmole) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmole), e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com EtOAC/PE (1:2), para se obter **126a** (100 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  372.

Exemplo 126b 3-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **126b**



**126b**

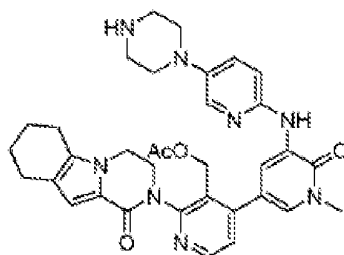
Carregou-se um tubo selado, com **126a** (100 mg, 0,27 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (125 mg, 0,27 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (18 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (30 mg) e NaOAc (20 mg), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo

resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 10:1, para se obter **126b** (80 mg, 48 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  633.

Exemplo 126 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **126**

A uma suspensão de **126b** (76 mg, 0,12 mmole), a 0 °C, em metanol (4 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmole) e agitou-se a mistura, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **126** (28 mg, 37 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  635. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,61 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,55 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 4,45 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 4,41-4,29 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,06 (t,  $J = 4,5$ , 4H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,38 (t,  $J = 4,5$ , 4H), 1,86-1,75 (m, 4H).

Exemplo 127a Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **127a**



**127a**

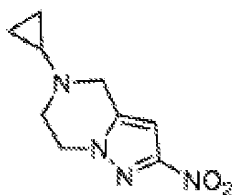
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (200 mg, 0,55 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (210 mg, 0,55 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 mg, 0,055 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (284 mg, 1,65 mmole) e tetra-hidrofurano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (33:1), para se obter **127a**, sob a forma de um sólido castanho (200 mg, 58,3 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 623,7.

Exemplo 127 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **127**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **127a** (190 mg, 0,31 mmole) e LiOH (571 mg, 13,6 mmole), em <sup>1</sup>PrOH/THF (1:1, 3,5 mL) e H<sub>2</sub>O (0,5 mL). Depois, evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (5 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **127** (50 mg, 26,9 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 581,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H),

4,18-4,08 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,06 (m, 8H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 3H).

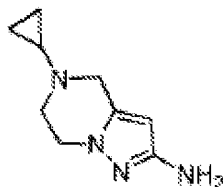
Exemplo 128a 5-Ciclopropil-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **128a**



**128a**

Agitou-se, a 30 °C, durante a noite, uma mistura de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (4 g, 12,9 mmole) e ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmole), em THF (40 mL). Depois da reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com THF (100 mL). Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **128a** (2,68 g, 99 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 209.

Exemplo 128b 5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **128b**



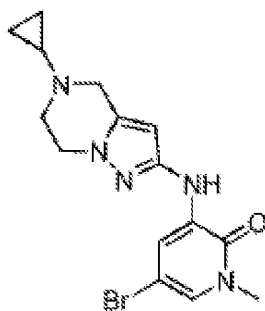
**128b**

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 h, uma mistura de **128a** (2,68 g, 12,9 mmole), Fe (3,6 g, 64,4 mmole)



e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4,1 g, 77,4 mmole), em etanol (30 mL) e água (5 mL). Depois da reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com etanol (150 mL). O filtrado evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com metanol/cloreto de metileno (1/7). Secaram-se os extratos combinados com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa, para se obter **128b** (1,8 g, 75 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  179.

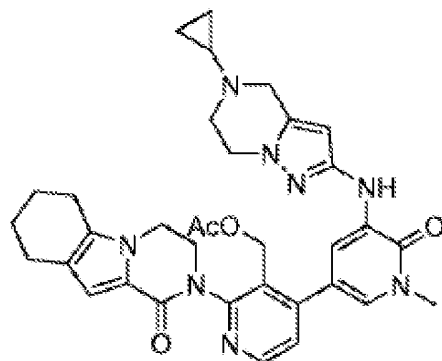
Exemplo 128c 5-Bromo-3-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona  
**128c**



**128c**

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 1 h, uma mistura de **128b** (1,39 g, 7,8 mmole), Xantphos (450 mg, 0,78 mmole),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (476 mg, 0,52 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmole) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,3 mg, 19,5 mmole), em 1,4-dioxano (30 mL). Depois de a reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com metanol (60 mL). O filtrado evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa, para se obter **128c** (0,84 g, 30 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.

Exemplo 128d Acetato de (4-(5-(5-ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **128d**



**128d**

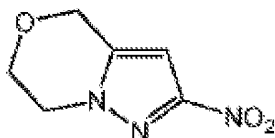
Seguindo os procedimentos descritos no exemplo **113j**, a reação de **128c** (230 mg, 0,6 mmole) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (218 mg, 0,6 mmole), originou **128d**, sob a forma de um sólido amarelo (331 mg, 89 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  623.

Exemplo 128 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **128**

Seguindo os procedimentos descritos no exemplo 113, a hidrólise de **128d** (331 mg, 0,53 mmole) com hidróxido de lítio, originou **128**, sob a forma de um sólido branco (54 mg, 20 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  581. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,93 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52 (s, 1H),

4,32 (s, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 4H), 1,90 (d,  $J = 5,5$ , 3H), 1,79 (s, 2H), 0,56 (d,  $J = 6,0$ , 2H), 0,53 (s, 2H).

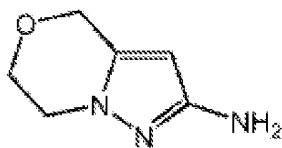
Exemplo 129a 2-Nitro-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazina **129a**



**129a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (3,00 g, 9,59 mmole) e ácido bromídrico aquoso 4 M (120 mL) e aqueceu-se a mistura resultante, à temperatura de refluxo, durante 24 h. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida, até um volume de, aproximadamente, 6 mL e agitou-se o resíduo, em hidróxido de sódio aquoso 2 M (40 mL), durante 2 h. Após este tempo, adicionou-se cloreto de metileno (40 mL) e agitou-se a mistura, durante 15 min. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com cloreto de metileno (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **129a**, com um rendimento de 62 % (1,01 g), sob a forma de um sólido branco: p.f. 110-112 °C; RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,68 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 4,20 (t, 2H,  $J = 5,1$  Hz); EM ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  170,0 (M+H).

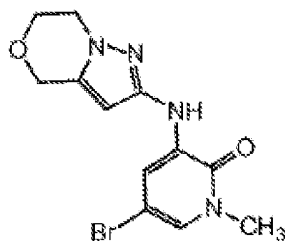
Exemplo 129b 6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b**



**129b**

Purgou-se um frasco de hidrogenação de Parr, de 500 mL, com azoto e carregou-se com **129a** (1,01 g, 5,92 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 125 mg de peso anidro) e etanol (50 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso, a uma pressão de 25 psi e agitou-se, durante 2 h, num aparelho de hidrogenação de Parr. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se azoto no frasco. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® 521 e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna, utilizando 400 cc de gel de sílica e eluindo-se com metanol a 3 %, em cloreto de metileno. Recolheram-se as frações contendo **129b**, para se obter, após concentração a pressão reduzida, **129b**, com um rendimento de 73 % (601 mg), sob a forma de um sólido amarelo: p.f. 74-76 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 5,37 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 5,1 Hz), 3,57 (s largo, 2H); EM (ESI<sup>+</sup>) m/z 140,4 (M+H).

Exemplo 129c 5-Bromo-3-(6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c]-[1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **129c**

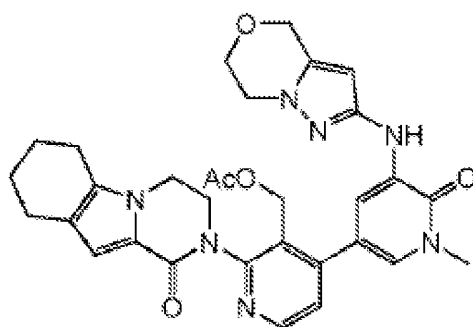


**129c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético, um condensador de refluxo e uma entrada de azoto, com 1,4-dioxano (20 mL), **129b** (600 mg, 4,31 mmole), 3,5-dibromo-1-metil-piridino-2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmole) e carbonato de céσιο (3,08 g, 9,48 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução resultante, durante 30 min, adicionou-se Xantphos (300 mg, 0,52 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (320 mg, 0,35 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etilo (75 mL) e água (75 mL) e filtrou-se. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 25 mL). Combinaram-se as camadas orgânicas e lavaram-se com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna, utilizando 500 cc de gel de sílica e eluindo-se com metanol a 1 %, em cloreto de metileno. Recolheram-se as frações contendo **129c**, para se obter, após concentração a pressão reduzida, **129c**, com um rendimento de 31 % (433 mg), sob a forma de um sólido verde:

p.f. 195-197 °C; RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 7,44 (s, 1H), 6,90 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 5,65 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 5H); EM (ESI $^+$ )  $m/z$  324,9 (M+H).

Exemplo 129d Acetato de (4-(5-(6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **129d**



**129d**

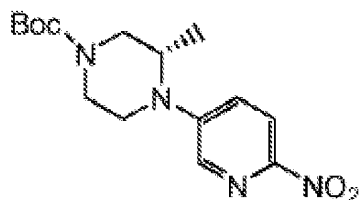
Seguindo os procedimentos descritos no exemplo **113j**, a reação de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmole) e **129c** (170 mg, 0,52 mmole), originou **129d**, sob a forma de um sólido amarelo (185 mg, 61 %). CL/EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  584.

Exemplo 129 2-(4-(5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **129**

Seguindo os procedimentos descritos no exemplo 113, hidrolisou-se **129d** (180 mg 0,31 mmole) com hidróxido de lítio, para se obter **129**, sob a forma de um sólido branco

(100 mg, 62 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  542. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,98 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,71 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,89 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,03 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 6H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 4H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

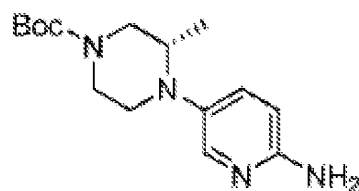
Exemplo 130a 3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **130a**



**130a**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101g**, a reação de 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmole) e 3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo (10,0 g, 50 mmole), originou **130a**, sob a forma de um sólido amarelo (8,05 g, 50 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  323.

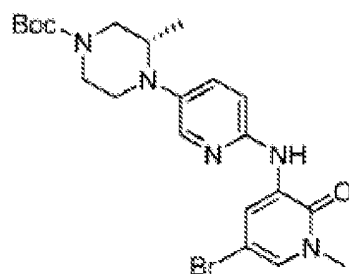
Exemplo 130b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **130b**



**130b**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101h**, a hidrogenação de **130a** (5,8 g), originou **130b**, sob a forma de um sólido castanho (4,9 g, 96 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  293.

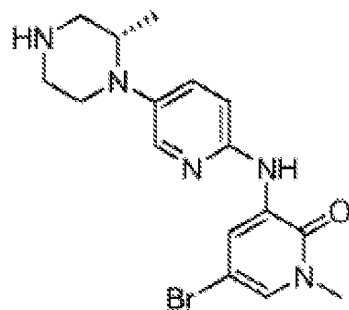
Exemplo 130c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3S)-*terc*-butilo **130c**



**130c**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101i**, a reação de **130b** (4,0 g) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g), originou **130c**, sob a forma de um sólido amarelo (5,4 g, 83 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  478.

Exemplo 130d (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **130d**

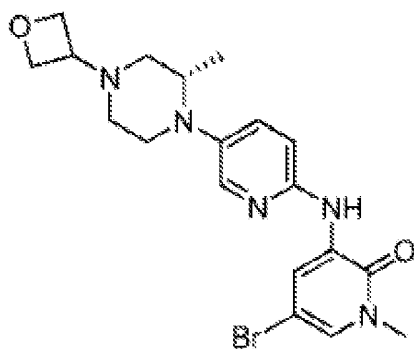


**130d**



Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101j**, a hidrólise ácida do grupo Boc de **130c** (3,1 g), originou **130d**, sob a forma de um sólido amarelo (2,3 g, 95 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  380.

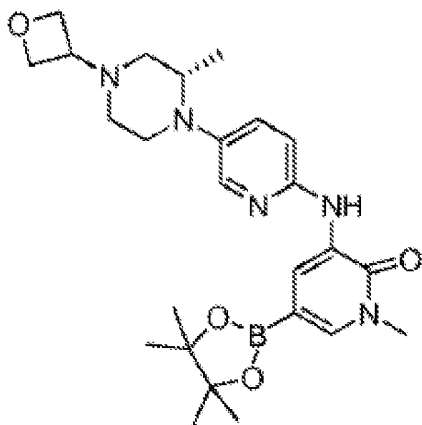
Exemplo 130e (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **130e**



**130e**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **101k**, a aminaçãõ redutora de **130d** (2,35 g) com oxetan-3-ona (0,4 mL), originou **130e**, sob a forma de um sólido amarelo (2,6 g, 98 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  434.

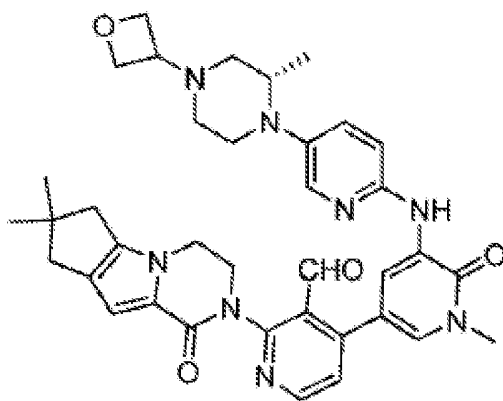
Exemplo 130f (3S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f**



**130f**

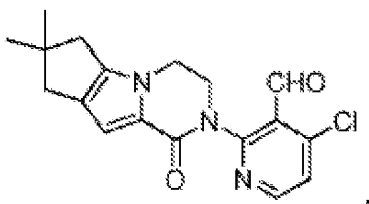
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **130e** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmole), X-phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmole), AcOK (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 4 h, depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com PE/EA a 3:1 (80 mL), para se obter **130f**, sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, 90 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  482.

Exemplo 130g (3S)-4-[1-metil-5-({5-[2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **130g**



**130g**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **130f** (420 mg, 1,0 eq., 0,44 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (200 mg, 2 eq., 0,88 mmole),



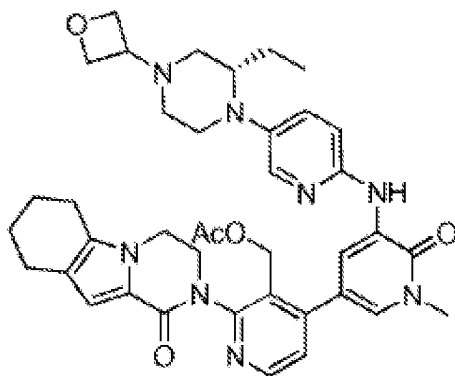
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (36 mg, 0,1 eq., 0,044 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (279 mg, 3 eq., 1,32 mmole) e THF (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante

com PE/EA a 3:1 (80 mL), para se obter **130g** (90 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  663.

Exemplo 130 (3S)-10-[4-[1-metil-5-({5-[2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridino-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **130**

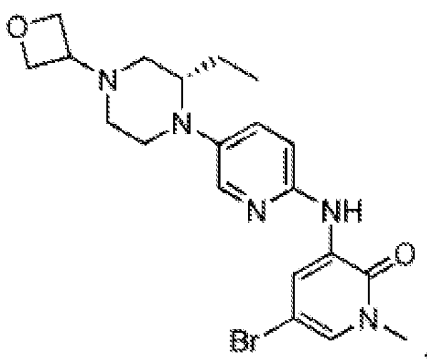
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **130g** (90 mg, 1 eq., 0,11 mmole), LiOH (7,9 mg, 3 eq., 0,33 mmole), i-PrOH (3 mL), THF (3 mL) e H<sub>2</sub>O (2 mL). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **130** (40 mg, 44 %), sob a forma de um sólido amarelo. CL/EM:  $[M+H]^+$  665,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,84-7,83 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,0, 9,0, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,0, 1H), 5,08-5,05 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,51-4,29 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 7H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,5, 3H).

Exemplo 131a Acetato de (S)-(4-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **131a**



**131a**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético com (S)-5-bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **161e** (269 mg, 0,60 mmole),



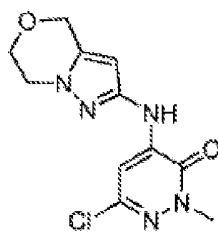
**113i** (230 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,03 mmole), NaOAc (98 mg, 1,2 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmole) e acetonitrilo (4 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de

gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (25:1, v/v), para se obter **131a** (150 mg, 40 %) sob a forma de um sólido castanho. CL/EM:  $[M+H]^+$  707.

Exemplo 131 (S)-2-(4-(5-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **131**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **131a** (150 mg, 0,21 mmole) e LiOH (50 mg, 2,1 mmole), em <sup>1</sup>PrOH/THF (1:1, 4 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **131** (26 mg, 25 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM:  $[M+H]^+$  665. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,5, 2H), 7,38 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,13 (t, *J* = 5,0, 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,45 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,37 (s, 1H), 1,91-1,79 (m, 7H), 1,39-1,40 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,0, 3H).

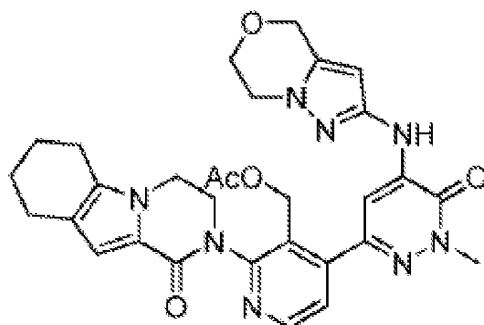
Exemplo 132a 6-Cloro-4-(6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c]-[1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **132a**



**132a**

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 h, uma mistura de 6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b** (0,8 g, 5,76 mmole), Xantphos (360 mg, 0,623 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (384 mg, 0,42 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,28 g, 5,76 mmole) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,05 g, 17,3 mmole), em 1,4-dioxano (40 mL). Depois de a reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se com MeOH (60 mL). O filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa, para se obter **132a** (1,3 g, 81 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 282.

Exemplo 132b Acetato de (4-(5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **132b**



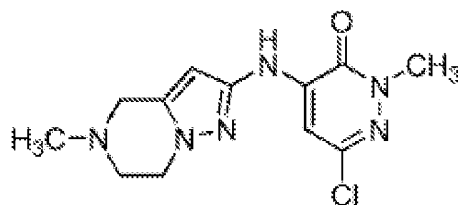
**132b**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **131a**, a reação do ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmole) e **132a** (146 mg, 0,52 mmole), originou **132b**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 53 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 585.

Exemplo 132 2-(4-(5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **132**

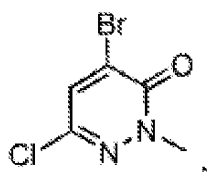
Seguindo os procedimentos descritos para o composto **131**, a hidrólise de **132b** (100 mg 0,171 mmole) com hidróxido de lítio, originou **132**, sob a forma de um sólido branco (60 mg, 65 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  543. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 6,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,15-1,14 (m, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,90 (s, 4H), 2,61-2,60 (m, 2H), 2,57 (t,  $J = 6,5$ , 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

Exemplo 133a 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **133a**



**133a**

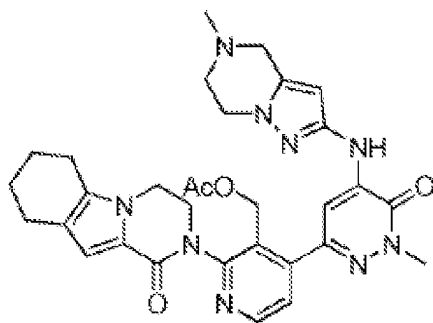
Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um condensador de refluxo, um agitador magnético e uma entrada de azoto, com 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,90 g, 8,53 mmole):





**113e** (1,18 g, 7,75 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Purgou-se o frasco com azoto e arrefeceu-se para 0 °C. Adicionou-se uma solução 1 M de hexametildisilazida de lítio, em THF (39 mL, 39,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão resultante, durante 30 min, adicionou-se Xantphos (381 mg, 0,659 mmole) e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0) (355 mg, 0,388 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com água (10 mL). Ajustou-se o pH da solução para 7,6 com ácido clorídrico 2 N. A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 40 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, para se obter **133a**, com um rendimento de 76 % (1,74 g), sob a forma de um sólido esbranquiçado: p.f. 184-186 °C; RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,62 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 2,37 (s, 3H); EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 295,1 (M+H).

Exemplo 133b Acetato de (4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **133b**



**133b**

Seguindo os procedimentos descritos para o composto **131a** e a partir do ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (200 mg, 0,52 mmole) e **132a** (153 mg, 0,52 mmole), originou **132b**, sob a forma de um sólido amarelo (170 mg, 55 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 598.

Exemplo 133 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **133**

A hidrólise de **133b** (160 mg 0,267 mmole) com hidróxido de lítio, originou **133**, sob a forma de um sólido branco (94 mg, 63 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 556. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,11-4,15 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,61 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 4,0, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,89-1,91 (m, 2H), 1,79-1,80 (m, 2H).

Exemplo 134a 10-Bromo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **134a**

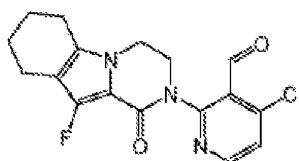
Num frasco de 250 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, colocou-se uma solução de 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **101e** (9,5 g, 49,94 mmole, 1,00 equiv.), em N,N-dimetilformamida (100 mL), seguido da adição de N-bromo-succinimida (9,8 g, 55,06 mmole, 1,10 equiv.), em vários lotes, a 0 °C. Agitou-se a solução resultante, à temperatura ambiente, durante 2 h e diluiu-se com 500 mL de água. Filtrou-se o precipitado e secou-se num

forno de vácuo, para se obter 9,5 g (71 %) de **119a**, sob a forma de um sólido castanho claro.

Exemplo 134b 10-Fluoro-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino-[1,2-a]indol-1-ona **134b**

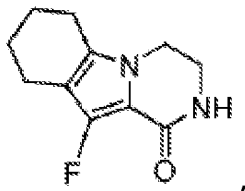
Purgou-se um frasco de 2 L, de fundo redondo, com 4 tubuladuras e manteve-se numa atmosfera inerte de azoto, colocou-se no frasco uma solução de **134a** (40 g, 148,62 mmole, 1,00 equiv), em tetra-hidrofurano (200 mL), seguido da adição, gota a gota, de n-BuLi (2,4 M) (218 mL, 3,50 equiv.), com agitação, a -78 °C. Agitou-se a solução resultante, a -40 °C, durante 3 h. Adicionou-se, gota a gota, a esta solução N-fluorobenzeno-sulfonimida (98,7 g, 313,33 mmole, 2,10 equiv.), em tetra-hidrofurano (200 mL), com agitação, a -78 °C. Agitou-se a solução resultante, à temperatura ambiente, durante 3 h, parou-se a reação com a adição de 200 mL de água e extraiu-se com 3 x 500 mL de acetato de etilo. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro e concentraram-se em vácuo. Purificou-se o produto impuro (30 g) por CLAR preparativa, nas seguintes condições (fase móvel, A: ácido trifluoroacético a 0,05 %/água; B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: B a 10 % - B a 25 %), para se obter 5,05 g (16 %) de **134b**, sob a forma de um sólido branco. EM: [M+H]<sup>+</sup> 209. RMN do <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,16 (largo, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 2,53-2,47 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H).

Exemplo 134c 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c**



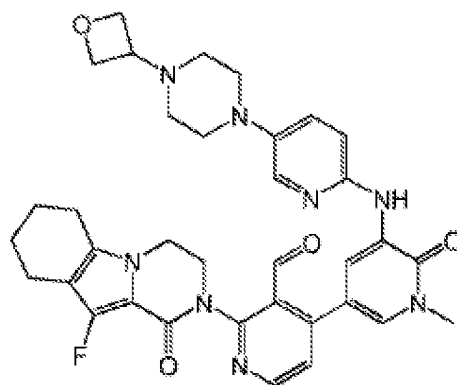
**134c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (60 mL), **134b** (500 mg, 2,4 mmole):



2-bromo-4-cloronicotinaldeído, **103a** (1,60 g, 7,2 mmole) e acetato de potássio (471 mg, 4,8 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (140 mg, 0,24 mmole) e tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (220 mg, 0,24 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 10 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, repartiu-se entre acetato de etilo (40 mL) e água (40 mL) e filtrou-se. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL x 3). Lavou-se a camada orgânica com salmoura (30 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com PE/EA a 3:1, para se obter **134c** (678 mg, 81 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  348. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,87 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 7,56 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 2,59 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 2,41 (t,  $J = 6,0$ , 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 2H).

Exemplo 134d 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **134d**



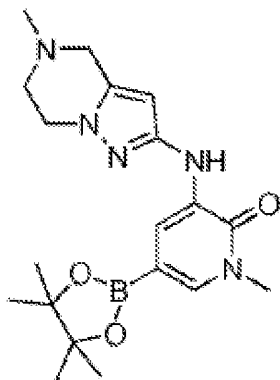
**134d**

Aqueceu-se, a 100 °C, durante 3 horas, uma mistura de **134c** (300 mg, 0,86 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **1011** (403 mg, 0,86 mmole), CH<sub>3</sub>COONa (142 mg, 1,72 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (460 mg, 1,72 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (71 mg, 0,086 mmole) em CH<sub>3</sub>CN (25 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Depois da reação se evaporar, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol (30:1), para se obter **134d** (312 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido castanho. EM: (M+H)<sup>+</sup> 653.

Exemplo 134 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **134**

A uma solução de **134d** (200 mg, 0,30 mmole), em MeOH (20 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (40 mg, 0,9 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h. Depois de a mistura reacional se evaporar, purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **134** (108 mg, rendimento de 54 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: (M+H)<sup>+</sup> 655. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, J = 2,0, 1H), 8,49 (d, J = 5,0, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5, 1H), 7,45 (d, J = 1,5, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 5,0, 1H), 7,24 (d, J = 9,0, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,5, 2H), 4,40-4,47 (m, 4H), 4,18-4,22 (m, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,46 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 1,69 (s, 2H).

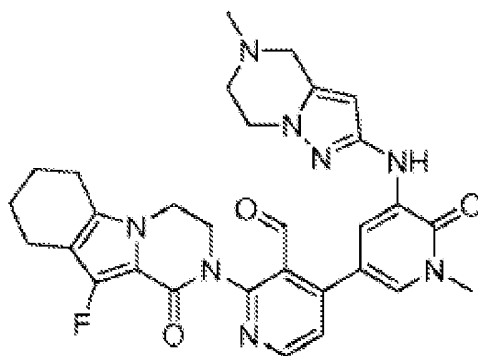
Exemplo 135a 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a**



**135a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com o composto **113h** (1,0 g, 3 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (3,8 g, 15 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (137 mg, 0,15 mmole), X-phos (143 mg, 0,3 mmole), KOAc (88 mg, 9 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura reacional, a 60 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **135a**, sob a forma de um sólido amarelo (0,87 g, 75 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  386.

Exemplo 135b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **135b**



**135b**

Aqueceu-se, a 100 °C, num balão de  $\text{N}_2$ , durante 4 h, uma suspensão de **135a** (385 mg, 1 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (347 mg, 1 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (424 mg, 2 mmole), NaOAc (164g, 2 mmole) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio (II) (41 mg, 0,05 mmole), em  $\text{CH}_3\text{CN}$

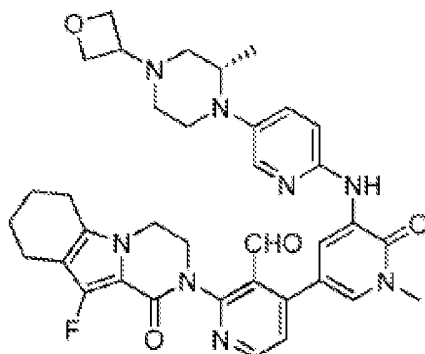
(50 mL). A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa do produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e diluiu-se com DCM (50 mL) e água (80 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com DCM (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com DCM/MeOH (de 80/1 a 30/1), para se obter **135b** (285 g, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 571.

Exemplo 135 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **135**

A uma solução de **135b** (280 g, 0,49 mmole), em MeOH (50 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (56 g, 1,47 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois verteu-se a mistura em H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraiu-se com DCM (50 mL x 3). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **135** (187 mg, 67 %), sob a forma de um sólido branco. EM: [M+H]<sup>+</sup> 572. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (d, J = 5,5, 1H), 7,95 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (d, J = 2,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,5, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,96 (t, J = 7,0, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 4H), 3,84 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,5, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 2H).

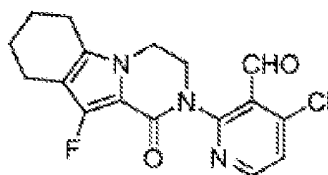


Exemplo 136a (S)-2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldeído **136a**



**136a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo com (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **130f** (225 mg, 1,5 eq., 0,47 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (150 mg, 1 eq., 0,43 mmole):



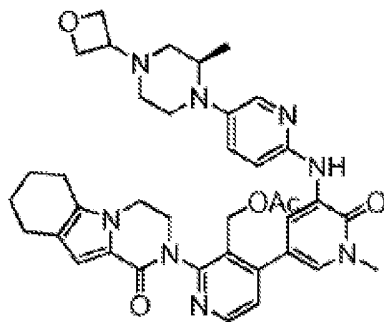
PdCl<sub>2</sub>(dppf) (35 mg, 0,1 eq., 0,043 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (273 mg, 3 eq., 1,29 mmole) e THF (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o

filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna com DCM/EtOH (40:1), para se obter **136a**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 34 %). EM:  $[M+H]^+$  667,3.

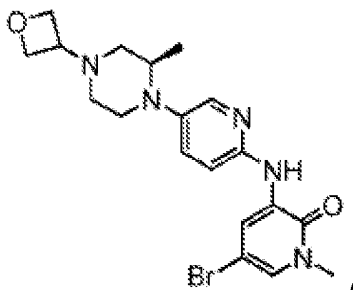
Exemplo 136 (S)-10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **136**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **136a** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmole), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 3,0 eq., 0,45 mmole) e MeOH (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **136** (64 mg, 64 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  669,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,83-7,82 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,5, 9,0, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,5, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-3,83 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 7H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 4H), 0,98 (d, *J* = 6,5, 3H).

Exemplo 137a Acetato de (R)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **137a**



Aqueceu-se, a 100 °C, durante 3 h, uma mistura de (R)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151f**, o enantiómero de **130f** (283 mg, 0,65 mmole):

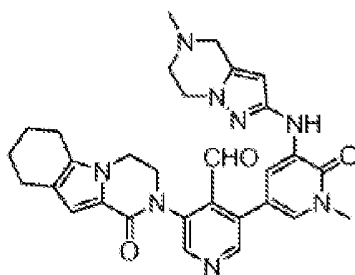


ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico, **113i** (250 mg, 0,65 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (53 mg, 0,065 mmole), NaOAc (107 mg, 1,3 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (347 mg, 1,3 mmole), em acetonitrilo (30 mL). O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 30:1, para se obter **137a** (216 mg, 48 %), sob a forma de um sólido castanho. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 693,4.

Exemplo 137 (R)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **137**

A uma solução de **137a** (200 mg, 0,29 mmole), em propan-2-ol (8 mL), tetra-hidrofurano (8 mL) e água (2,0 mL) adicionou-se LiOH (690 mg, 29 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 2 h. Depois, evaporou-se e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **137** (143 mg, 76 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 651,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,5, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 4,0, 1H), 4,54-4,58 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 4H), 4,11-4,26 (m, 3H), 3,86-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 1H), 2,95 (t, *J* = 9,0, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,48 (t, *J* = 6,0, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,19 (t, *J* = 8,0, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,0, 3H).

Exemplo 138a 3-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)isonicotinaldeído **138a**



**138a**

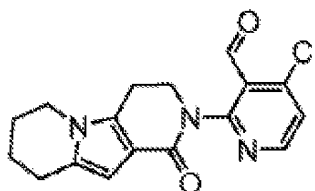
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (298 mg, 0,7 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **135a** (325 mg, 0,84 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 mg, 0,035 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (300 mg, 1,4 mmole) e NaOAc·3H<sub>2</sub>O (200 mg, 1,4 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (70 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com árgon. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 25:1, para se obter **138a** (220 mg, 55 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: [M+H]<sup>+</sup> 553,3.

Exemplo 138 2-(4-(Hidroximetil)-5-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **138**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de **138a** (200 mg, 0,36 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (50 mg, 1,2 mmole), em MeOH (60 mL). Parou-se a reação com água e extraiu-se com EtOAc (10 mL x 3). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **138** (162 mg, 85 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup>: 555,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,5, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,37 (t, J = 11, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 4,07-3,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59

(s, 2H), 2,87 (t,  $J = 5,5$ , 2H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

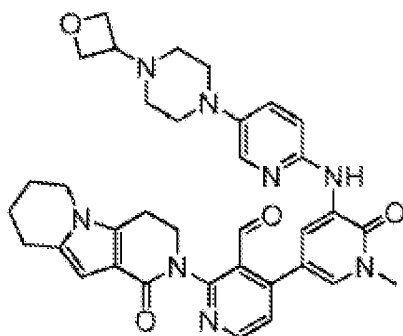
Exemplo 139a 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a**



**139a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído, **103a** (1,4 g, 6,4 mmole), 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona, **112d** (0,6 g, 3,2 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (293 mg, 0,32 mmole), Xantphos (370 mg, 0,64 mmole) e carbonato de potássio (627 mg, 6,4 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante a noite. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (20:1, v/v), para se obter **139a** (528 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 7,16 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H).

Exemplo 139b 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139b**



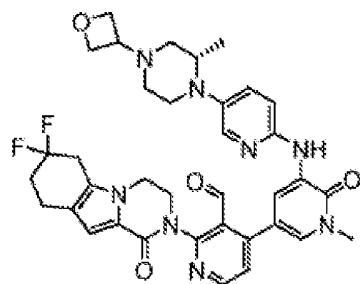
**139b**

Carregou-se um frasco de fundo redondo com **139a** (100 mg, 0,30 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (140 mg, 0,30 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160 mg, 0,60 mmole), NaOAc (59 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (10 mL) e H<sub>2</sub>O (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **139b**, sob a forma de um sólido amarelo (95 mg, 50 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 635.

Exemplo 139 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **139**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **139b** (95 mg, 0,15 mmole), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,45) e CH<sub>3</sub>OH (10 mL). Extraiu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **139** (60 mg, 63 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 637. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,5, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,41-4,47 (m, 2H), 4,39-4,41 (m, 1H), 4,33-4,35 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,06-3,08 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 1H), 2,92-2,95 (m, 1H), 2,71-2,72 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 4H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H).

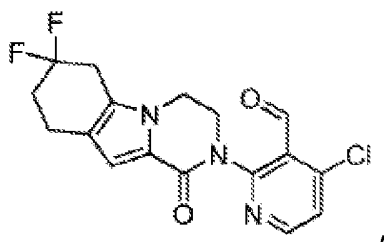
Exemplo 140a (S)-2-(7,7-Difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldeído **140a**



**140a**



Seguindo os procedimentos descritos no exemplo **130g**, a reação de (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **130f** e 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldeído (170 mg):



originou **140a**, sob a forma de um sólido amarelo (200 mg, 60 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  684,3. Preparou-se 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldeído a partir de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, de acordo com o esquema de reação da figura 25.

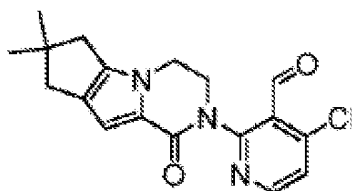
Exemplo 140 (S)-7,7-Difluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **140**

Seguindo os procedimentos descritos no exemplo 130, a redução com boro-hidreto de sódio, de **140a** (200 mg), originou **140**, sob a forma de um sólido amarelo (104 mg, 51 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  686,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,62 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,46-8,49 (m, 2H), 7,83 (d,  $J = 3,0$ , 1H), 7,45 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 6,64 (s, 1H), 4,95-4,97 (m, 1H), 4,54-4,57 (m, 2H), 4,38-4,48 (m, 4H), 4,15-4,27 (m, 3H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,26-3,39 (m, 3H), 3,08-3,10 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H),

2,63-2,67 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,0$ , 3H).

Exemplo 141a 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído

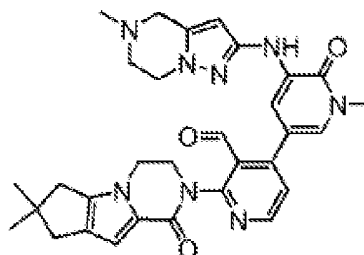
**141a**



**141a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído, **103a** (3,0 g, 13,6 mmole), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona, **107e** (1,84 g, 9,0 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (826 mg, 0,9 mmole), Xantphos (1,04 mg, 1,8 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,8 g, 18,0 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e o resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo, para se obter **141a**, sob a forma de um sólido amarelo (730 mg, 31,7 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 344,0.

Exemplo 141b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **141b**



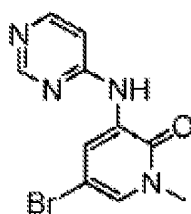
**141b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **141a** (130 mg, 0,38 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridín-2(1H)-ona, **135a** (146 mg, 0,38 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31 mg, 0,038 mmole), K<sub>3</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0,76 mmole) e DMF (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (30:1), para se obter **141b**, sob a forma de um sólido castanho (160 mg, 74,6 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 567,3.

Exemplo 141 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona **141**

A uma solução de **141b** (150 mg, 0,26 mmole), à temperatura ambiente, em metanol (10 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (29 mg, 0,78 mmole) e agitou-se a mistura resultante, durante 30 minutos. Parou-se a reação com água (1,0 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **141** (35 mg, 23,2 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  569,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 7,94 (d,  $J = 2,5$ , 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 6,83 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 4H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,87 (t,  $J = 2,5$ , 2H), 2,57 (d,  $J = 4,0$ , 2H), 2,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 142a 5-Bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a**

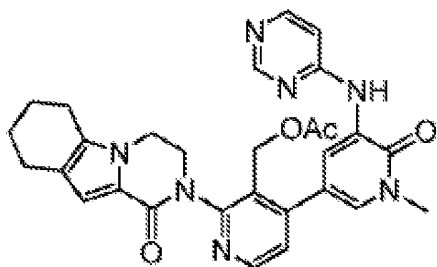


**142a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e uma entrada de azoto, com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmole), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmole), carbonato de césio (13,7 g, 42,1 mmole), DMF

(5 mL) e 1,4-dioxano (70 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão resultante, durante 30 min, adicionou-se Xantphos (1,10 g, 1,89 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (963 mg, 1,05 mmole). Ligou-se um condensador de refluxo ao frasco e aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 4 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com cloreto de metileno/metanol a 90:10 (150 mL) e água (100 mL) e as camadas separaram-se. Extraiu-se a camada aquosa com cloreto de metileno/metanol a 90:10 (50 mL) e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna (sílica, cloreto de metileno/metanol a 90:10), para se obter **142a**, com um rendimento de 58 % (3,42 g), sob a forma de um sólido verde claro amorfo: p.f. 217-219 °C; RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,5, 1,0 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H); CL/EM (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 281,0 (M+H).

Exemplo 142b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **142b**



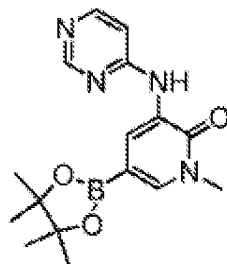
**142b**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **142a** (154,5 mg, 0,55 mmole), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo, **113i** (252,5 mg, 0,55 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,9 mg, 0,03135 mmole), NaOAc (108 mg, 1,1 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (293 mg, 1,1 mmole), acetonitrilo (6 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (15:1, v/v), para se obter **142b** (117 mg, 30 %) sob a forma de um sólido castanho. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 540,2.

Exemplo 142 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **142**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **142b** (121,6 mg, 0,225 mmole) e LiOH (100 mg, 4,2 mmole), em <sup>i</sup>PrOH/THF (1:1, 4 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (20 mL x 3). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **142** (54 mg, 48,2 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 498,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,0, 1H), 8,31 (d, J = 6,0, 1H), 7,69 (d, J = 2,5, 1H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,97 (t, J = 4,5, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 3H), 3,87 (d, J = 12,0, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,47 (d, J = 6, 2H), 1,79 (d, J = 4,0, 2H), 1,69 (d, J = 6,0, 2H).

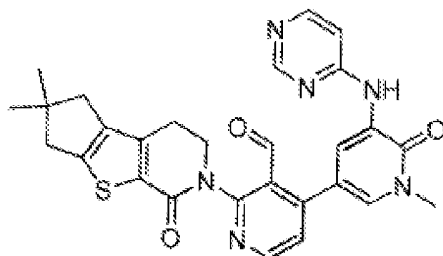
Exemplo 143a 1-Metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a**



**143a**

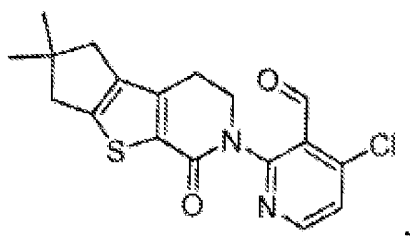
Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (4,0 g, 14 mmole), X-phos (400 mg, 0,7 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (635 mg, 0,7 mmole), KOAc (7,3 mg, 28 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (10,6 g, 42 mmole) e 1,4-dioxano (100 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura reacional, a 60 °C, durante 8 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **143a**, sob a forma de um sólido amarelo claro (3,8 mg, 82 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 329,5.

Exemplo 143b 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldeído **143b**



**143b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador, com **143a** (150 mg, 0,46 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]do-deca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (164 mg, 0,46 mmole):



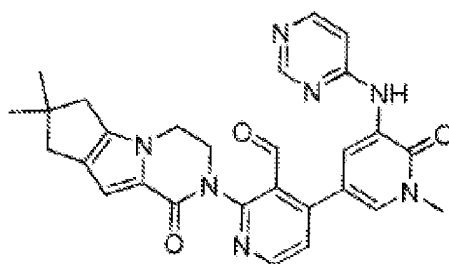
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (223 mg, 0,92 mmole) em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 3 h. Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 20:1, para se obter **143b**, sob a forma de um sólido amarelo (110 mg, 48 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 527.



Exemplo 143 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **143**

Agitou-se, a 25 °C, durante 30 min, uma mistura de **143b** (110 mg, 0,2 mmole), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,8 mmole) e MeOH (5 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **143** (48 mg, 44 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 529. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51-8,49 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,0, 1H), 7,38-7,37 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,02-5,01 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 2,5, 2H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,03-2,99 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,23-1,22 (m, 6H).

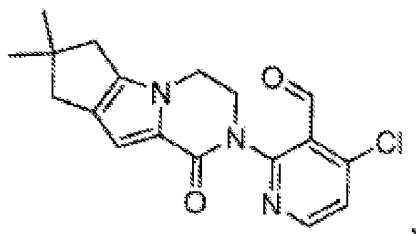
Exemplo 144a 4-(1-Metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2',6'</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldeído **144a**



**144a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador, com 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **143a** (150 mg, 0,46 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (157 mg, 0,46 mmole):



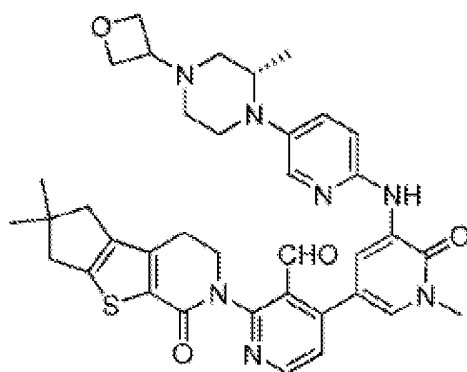
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (223 mg, 0,92 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (5 mL) e H<sub>2</sub>O (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 20:1, para se obter **144a**, sob a forma de um sólido amarelo (98 mg, 48 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 510.

Exemplo 144 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **144**

Agitou-se, a 25 °C, durante 30 min, uma mistura de **144a** (98 mg, 0,19 mmole), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,8 mmole) e MeOH (5 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com EtOAc (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de EtOAc a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **144** (25 mg, 42 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 512. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9,18 (s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 8,31-8,30

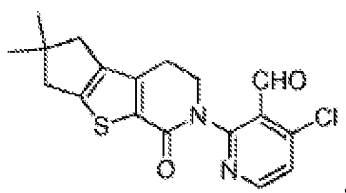
(m, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,21-1,20 (m, 6H).

Exemplo 145a (S)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}nicotinaldeído **145a**



**145a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **130f** (160 mg, 1 eq., 0,33 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-piridino-3-carbaldeído **109a** (120 mg, 1 eq., 0,33 mmole):

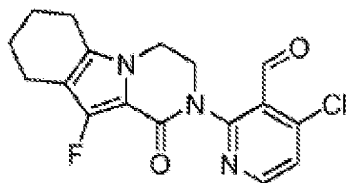


PdCl<sub>2</sub>(dppf) (27 mg, 0,1 eq., 0,033 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (140 mg, 2 eq., 0,66 mmole), NaOAc (54 mg, 2 eq., 0,66 mmole) e CH<sub>3</sub>CN (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna, eluindo-se com DCM/EtOH (40/1), para se obter **145a**, sob a forma de um sólido amarelo (97 mg, 43 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 680,3.

Exemplo 145 6-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **145**

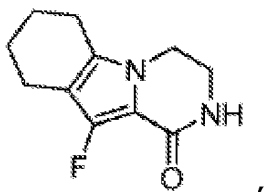
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **145a** (97 mg, 1,0 eq., 0,14 mmole), NaBH<sub>4</sub> (16 mg, 3,0 eq., 0,42 mmole) e MeOH (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **145** (61 mg, 63 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 682,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,5, 1H), 8,50 (d, J = 5,0, 1H), 7,97 (d, J = 2,5, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,5, 1H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,30 (dd, J = 3,0, 9,0, 1H), 6,81 (d, J = 9,0, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,07 (d, J = 5,0, 2H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,60-2,46 (m, 5H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,98 (d, J = 6,0, 3H).

Exemplo 146a 4-Cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **146a**



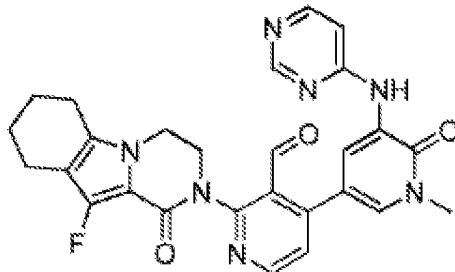
**146a**

A uma solução de 2-bromo-4-cloronicotinaldeído, **103a** (1600 mg, 7,27 mmole), 10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (500 mg, 2,40 mmole):



em dioxano (50 mL), adicionou-se KOAc (471 mg, 4,82 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (220 mg, 0,24 mmole) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (140 mg, 0,24 mmole). Depois de se fazer borbulhar árgon através da solução resultante, durante 30 min, agitou-se a mistura, a 80 °C, durante 10 h. Deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se H<sub>2</sub>O (100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 200 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com PE/EA (3:1), para se obter **146a**, sob a forma de um sólido amarelo (420 mg, 49 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 348.

Exemplo 146b 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **146b**



**146b**

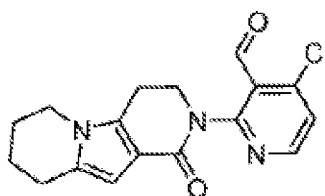
Carregou-se um frasco de fundo redondo com **146a** (200 mg, 0,58 mmole), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (227 mg, 0,69 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47 mg, 0,06 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (244 mg, 1,15 mmole), NaOAc (94 mg, 1,15 mmole), acetonitrilo (30 mL) e H<sub>2</sub>O (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **146b**, sob a forma de um sólido vermelho (79 mg, 27 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 514.

Exemplo 146 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-1(2H)-ona **146**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **146b** (79 mg, 0,15 mmole), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60) e CH<sub>3</sub>OH (10 mL). Extraiu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pressão reduzida.

Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **146** (39 mg, 49 %). CL/EM:  $[M+H]^+$  516. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,83 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 8,35 (d,  $J = 5,5$ , 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,0$ , 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$ , 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,65 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 4,48 (d,  $J = 9,5$ , 1H), 4,29 (d,  $J = 1,5$ , 1H), 4,02-4,13 (m, 2H), 3,79 (d,  $J = 6,5$ , 1H), 3,73 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 4H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,77 (d,  $J = 5,0$ , 2H).

Exemplo 147a 4-Cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **147a**

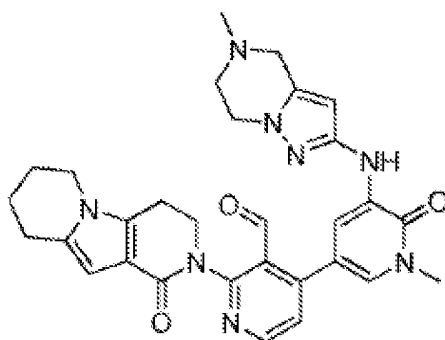


**147a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1,4 g, 6,4 mmole), 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (293 mg, 0,32 mmole), Xantphos (370 mg, 0,64 mmole) e acetato de potássio (627 mg, 6,4 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante a noite. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  (20:1, v/v), para se obter **147a** (528 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:

[M+H]<sup>+</sup> 330. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,5, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,5, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29-4,32 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 2,96-2,99 (m, 2H), 2,77-2,78 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H).

Exemplo 147b 2-(3-Formil-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **147b**



**147b**

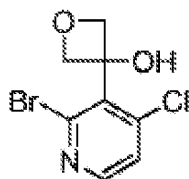
Carregou-se um frasco de fundo redondo, com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)-nicotinaldeído **147a** (100 mg, 0,30 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (116 mg, 0,30 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,03 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (160 mg, 0,60 mmole), NaOAc (59 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (10 mL) e H<sub>2</sub>O (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **147b**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 60 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 553.



Exemplo 147 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **147**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **147b** (100 mg, 0,18 mmole), NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,54 mmole) e CH<sub>3</sub>OH (10 mL). Extraiu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **147** (60 mg, 60 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 555. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 5,0, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0, 1H), 7,41 (d, J = 2,0, 1H), 7,29 (d, J = 5,0, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,91-3,96 (m, 3H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,48 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,92 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H).

Exemplo 148a 3-(2-Bromo-4-cloropiridin-3-il)oxetan-3-ol  
**148a**

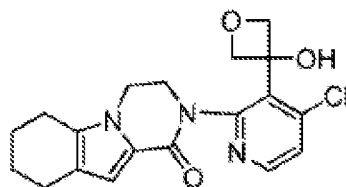


**148a**

A uma solução de 2-bromo-4-cloropiridina (14 g, 70 mmole), em THF anidro (200 mL), adicionou-se, gota a gota, LDA (42,0 mL, 84,0 mmole, 2,0 M), a -70° C. Após agitação, durante 0,5 h, a esta temperatura, adicionou-se, lentamente, uma solução de oxetan-3-ona (6,6 g, 90 mmole), em THF anidro (40 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante mais

1 h. Adicionou-se  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aquoso, saturado (50 mL) e EA (200 mL). Repartiu-se a mistura entre água e acetato de etilo. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água e salmoura. Após a secagem com sulfato de magnésio anidro, o dissolvente evaporou-se e purificou-se o material impuro por SGC, eluindo-se com DCM, para se obter **148a**, sob a forma de um sólido amarelo (8,8 g, 45 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  266,0.

Exemplo 148b 2-(4-Cloro-3-(3-hidroxioxetan-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **148b**



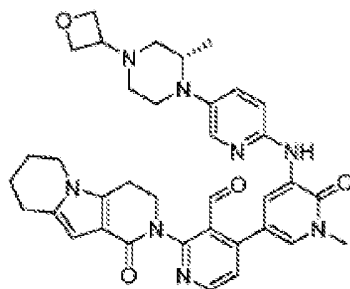
**148b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com 3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (190 mg, 1,0 mmole), **148a** (795 mg, 3,0 mmole), CuI (95 mg, 0,5 mmole), DMEDA (88 mg, 1,0 mmole), KOAc (294 mg, 3,0 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com  $\text{N}_2$ . Ligou-se um condensador de refluxo ao frasco e aqueceu-se a mistura reacional, a 85 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, para se obter **148b**, sob a forma de um sólido amarelo (156 mg, 42 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  374,2.

Exemplo 148 (S)-2-(3-(3-Hidroxioxetan-3-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **148**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com **148b** (100 mg, 0,3 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (173 mg, 0,36 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,015 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (130 mg, 0,6 mmole) e NaOAc·3H<sub>2</sub>O (90 mg, 0,6 mmole), em CH<sub>3</sub>CN (30 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com DCM/MeOH a 25:1, para se obter **148** (30 mg, 20 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM: [M+H]<sup>+</sup> 693,3, RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, J = 2, 1H), 8,50 (d, J = 5, 1H), 8,01 (d, J = 2,5, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,5, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,93 (d, J = 6, 1H), 4,71-4,63 (m, 6H), 4,46 (d, J = 7,5, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90 (d, J = 12,5, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,10 (t, J = 4,5, 2H), 2,63-2,48 (m, 7H), 2,22 (t, J = 7,5, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,02-1,00 (m, 3H).

Exemplo 149a (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **149a**



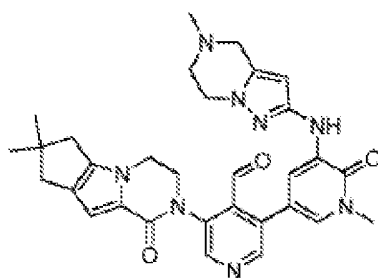
**149a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (100 mg, 0,30 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (146 mg, 0,30 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,030 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (160 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **149a**, sob a forma de um sólido amarelo (97 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649.

Exemplo 149 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **149**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **149a** (97 mg, 0,15 mmole), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,45) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a reação com água (10 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **149** (62 mg, 63 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 651,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31 (J = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 150a 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]piridino-4-carbaldeído **150a**



**150a**

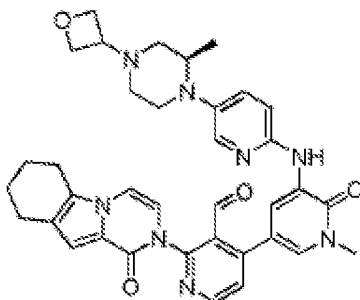
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **107f** (233 mg, 0,60 mmole), 1-metil-3-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **135a** (231 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (49 mg, 0,060 mmole), acetato de potássio (118 mg, 1,2 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,2 mmole), acetonitrilo (12 mL) e água (5 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **150a** (168 mg, 49 %), sob a forma de um sólido. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 567.

Exemplo 150 2-[4-Hidroxi-metil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **150**

A uma solução de **150a** (170 mg, 0,30 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (68 mg, 1,8 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (2 mL) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **150** (42 mg, 25 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 3H), 4,05-3,97 (m, 3H), 3,69 (s, 3H),

3,59-3,57 (m, 2H), 2,86 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,26 (s, 6H).

Exemplo 151a 3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo **151a**



**151a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (60 mL), 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmole), 3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 10,0 mmole) e carbonato de céσιο (6,5 g, 20 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 10 minutos, adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (915 mg, 1,0 mmole) e Xantphos (579 mg, 1,0 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 15 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (100 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de

sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **151a** (1,6 g, 44 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  323. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 1H), 3,80 (d,  $J$  = 12,5 Hz, 2H), 3,06-3,23 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,09 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 151b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo **151b**

Purgou-se um frasco de 250 mL, com azoto e carregou-se com **151a** (1,5 g, 4,6 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 200 mg) e metanol (70 mL). Despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 10 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **151b** (1,1 g, 81 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  293.

Exemplo 151c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo **151c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), **151b** (1,0 g, 3,4 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,7 g, 10,2 mmole) e carbonato de céσιο (2,2 g, 6,8 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (198 mg, 0,34 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (313 mg, 0,34 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de



vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **151c**, sob a forma de um sólido amarelo (1,1 g, 63 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 478.

Exemplo 151d (R)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151d**

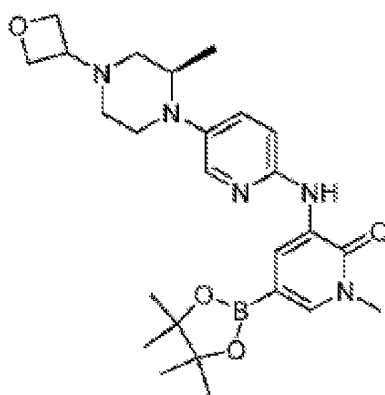
A uma mistura de **151c** (600 mg, 1,26 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se HCl/dioxano (4 M, 4 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 4 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Alcalinizou-se o resíduo com NaOH aquoso 1 M e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **151d** (450 mg, 95 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378.

Exemplo 151e (R)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **151f**

Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **151d** (40,0 g, 106 mmole), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (10,0 g, 159 mmole) e cloreto de zinco (21,3 g, 159 mmole), em metanol (700 mL). Adicionou-se água (50 mL) à mistura e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o

resíduo com diclorometano (3 x 200 mL) e concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **151e** (35 g, 73 %). EM:  $[M+H]^+$  434.

Exemplo 151f (R)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)pipe-razin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **151f**



**151f**

A uma solução de **151e** (2,0 g, 4,60 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,80 mmole), em dioxano (50 mL), adicionou-se  $PdCl_2(dppf)$  (377,10 mg, 0,46 mmole) e acetato de potássio (2,70 g, 27,80 mmole). Agitou-se a mistura, a 10 °C, durante 12 h, em atmosfera de argon. Depois da reação, filtrou-se a mistura e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 15:1, para se obter **151f** (1,10 g, 49 %), sob a forma de um sólido castanho. EM:  $[M+H]^+$  482,3.

Exemplo 151g (R)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **151g**

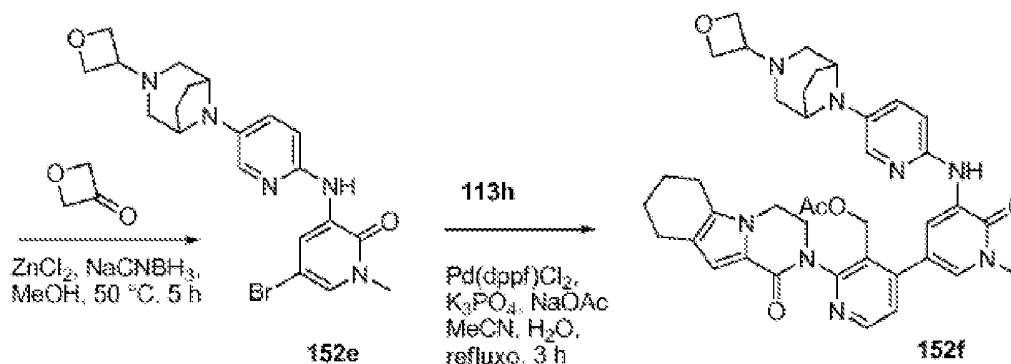
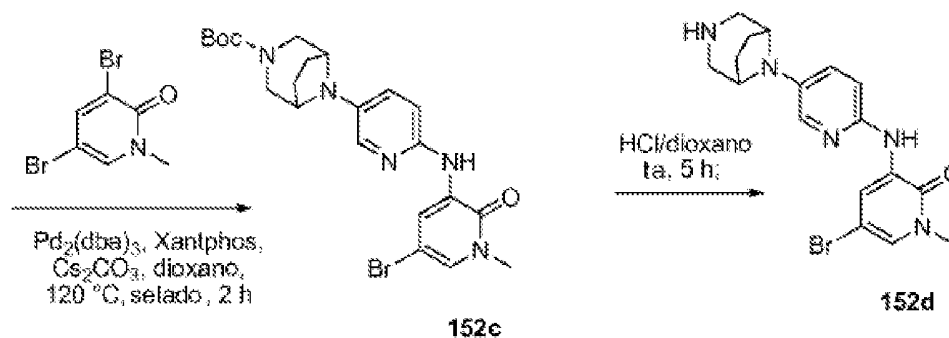
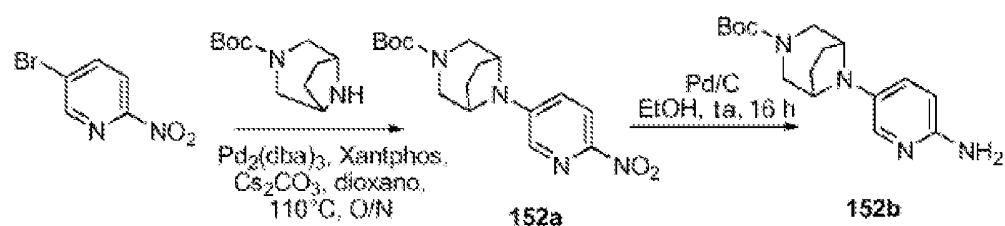
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (150 mg, 0,45 mmole), **151f** (331 mg, 0,69 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg, 0,045 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190 mg, 0,90 mmole), acetato de sódio (74 mg, 0,90 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (1,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **151g**, sob a forma de um sólido vermelho (89 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647.

Exemplo 151 2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **151**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **151g** (89 mg, 0,14 mmole), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60) e metanol (10 mL). Parou-se a reação com água (8 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **151** (35 mg, 39 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,26-

7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,98 (s largo, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 4H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,20-2,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 1,88-1,86 (m, 2H), 1,75-1,74 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 152a 8-(6-Nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **152a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (100 mL), 5-bromo-2-

nitropiridina (2,5 g, 12,4 mmole), 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (869 g, 4,1 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (193 mg, 0,21 mmole), Xantphos (237 mg, 0,41 mmole) e carbonato de céσιο (2,7 g, 8,2 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 110 °C, durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **152a** (2,63 g, 66,8 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 335,2.

Exemplo 152b 8-(6-Aminopiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]octano-3-carboxilato *terc*-butilo **152b**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **152a** (2,5 g, 7,5 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 250 mg) e metanol (40 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 16 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **152b** (1,51 g, 66 %), sob a forma de um óleo incolor. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 305,3.

Exemplo 152c 8-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **152c**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **152b** (1,3 g, 4,3 mmole), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,3 mmole), tris(dibenzilideno-

acetona)dipaládio(0) (394 mg, 0,43 mmole), Xantphos (497 mg, 0,86 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 8,6 mmole) e 1,4-dioxano (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, a 120 °C, durante 2 h. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **152c**, sob a forma de um sólido amarelo (900 mg, 43 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 490,3.

Exemplo 152d 3-(5-(3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona **152d**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 5 h, uma mistura de **152c** (900 mg, 1,84 mmole) e HCl/dioxano 4,0 M (60 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **152d** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (700 mg, 98 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 390,3.

Exemplo 152e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **152e**

Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **152d** (676 mg, 1,7 mmole), oxetan-3-ona (251 mg, 3,5 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (274 mg, 4,4 mmole) e cloreto de zinco (592 mg, 4,4 mmole), em metanol (30 mL). Adicionou-se água e concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Extraiu-se, durante três períodos, o resíduo com diclorometano. Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida, para se obter **152e** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (650 mg, 84 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 446,2.

Exemplo 152f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(3-(oxetan-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridino-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **152f**

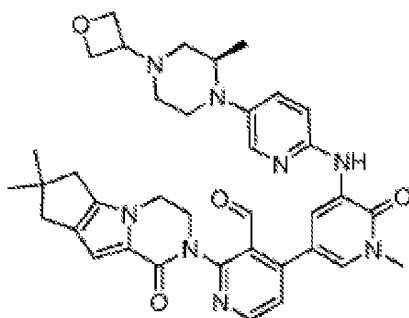
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **152e** (300 mg, 0,67 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113h** (257 mg, 0,67 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55 mg, 0,067 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (284 mg, 1,34 mmole), acetato de sódio (110 mg, 1,34 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **152f**, sob a forma de um sólido castanho (200 mg, 42 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 705,4.

Exemplo 152 2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-((1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **152**

Agitou-se, a 35 °C, durante 1 h, uma mistura de **152f** (180 mg, 0,26 mmole) e hidróxido de lítio (215 mg, 5,1 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água e acetato de etilo. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e

purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **152** (12 mg, 71 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  663,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,20 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 3H), 4,39-4,37 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 5H), 3,85 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 3H), 2,17 (d,  $J = 10,5$  Hz, 2H), 1,94-1,65 (m, 8H).

Exemplo 153a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **153a**



**153a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (105 mg, 0,30 mmole), 1-metil-3-({5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **151g** (216 mg, 0,45 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (25 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (126 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (15 mL) e

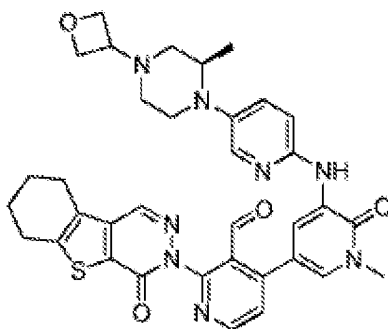


água (1,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **153a**, sob a forma de um sólido vermelho (82 mg, 41 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  663.

Exemplo 153 2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **153**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **153a** (82 mg, 0,12 mmole), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a reação com água (5 mL) e concentraram-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **153** (22 mg, 28 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  665. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,71-4,32 (m, 7H), 4,15 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 154a 4-[1-Metil-5-({5-[(2R)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **154a**



### 154a

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (84 mg, 0,24 mmole), (R)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **151g** (173 mg, 0,36 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 mg, 0,024 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,48 mmole), acetato de sódio (40 mg, 0,48 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **154a**, sob a forma de um sólido vermelho (112 mg, 70 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.

Exemplo 154 3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **154**

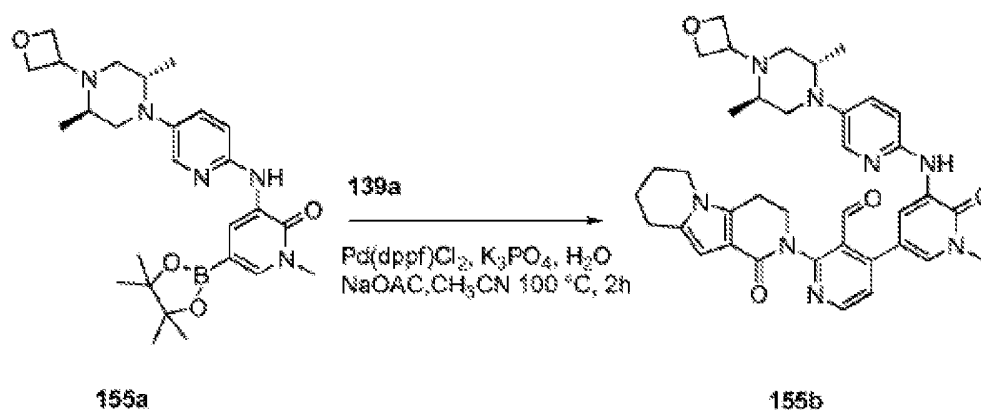
Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **154a** (150 mg, 0,23 mmole), NaBH<sub>4</sub> (35 mg, 0,92 mmole) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a reação com

água (8 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **154** (29 mg, 19 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  667. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,64 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,85 (t,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 6H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,16 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 0,92 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 155a 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e** (3,0 g, 6,70 mmole),  $Pin_2B_2$  (8442 mg, 33,5 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (311 mg, 0,34 mmole), X-phos (319 mg, 0,67 mmole), acetato de potássio (1970 mg, 20,1 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 60 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 8:1 (80 mL), para se obter **155a**, sob a forma de um sólido amarelo (3 g, 90 %). EM:  $[M+H]^+$  496,4.

Exemplo 155b 4-(5-(5-(2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2-(1H)-il)nicotinaldeído **155b**

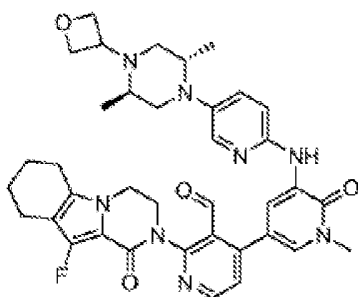


Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (133 mg, 0,40 mmole), **155a** (198 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,020 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmole), água (5 gotas) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **155b**, sob a forma de um sólido branco (80 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663,3.

Exemplo 155 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona **155**

A uma solução de **155b** (80 mg, 0,12 mmole), a 0 °C, em metanol (5 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (12 mg, 0,36 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com água (1 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **155** (32 mg, 40 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  665,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,82 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,02 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 3H), 2,85-2,83 (m, 2H), 2,72 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,98-1,97.

Exemplo 156a 4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin-1-il)indol-2(1*H*)-il)nicotinaldeído **156a**



**156a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-

(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (171 mg, 0,35 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (120 mg, 0,35 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (146 mg, 0,69 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (28 mg, 0,035 mmole), acetato de sódio (56 mg, 0,69 mmole), água (5 gotas) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **156a**, sob a forma de um sólido amarelo (60 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681,3.

Exemplo 156 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **156**

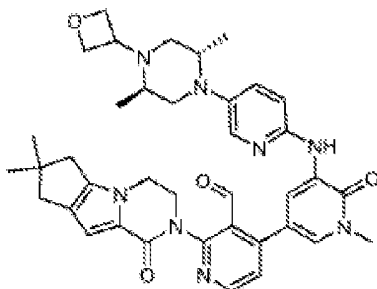
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com **156a** (60 mg, 0,088 mmole), NaBH<sub>4</sub> (17 mg, 0,44 mmole) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Depois, parou-se a reação com água e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **156** (15 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 683,5. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,99-4,59 (m, 6H), 4,45-4,32 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,19-3,16 (m,

1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 5H), 1,97-1,76 (m, 5H), 0,89-0,87 (m, sobreposição, 6H).

Exemplo 157 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **157**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (200 mg, 0,54 mmole), 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (267 mg, 0,54 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (44 mg, 0,054 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (229 mg, 1,08 mmole), acetato de sódio (89 mg, 1,08 mmole), água (0,2 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **157** (35,5 mg, 11 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65-8,63 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,75-4,54 (m, sobreposição, 6H), 4,37-4,13 (m, sobreposição, 4H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 2,91-2,90 (m, 1H), 2,74-2,44 (m, sobreposição, 7H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 0,90-0,89 (m, 6H).

Exemplo 158a 4-[5-({5-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **158a**



**158a**

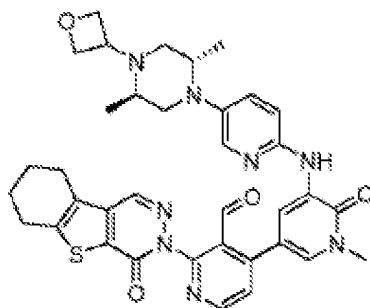
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído) **108a** (280 mg, 0,80 mmole), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **155a** (480 mg, 0,96 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (339 mg, 1,6 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (218 mg, 1,6 mmole) e acetonitrilo (100 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **158a** (300 mg, 54 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 677,3.



Exemplo 158 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **158**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **158a** (200 mg, 0,30 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,90 mmole), em metanol (30 mL). Parou-se a reação com água (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **158** (110 mg, 55 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,77-4,71 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 3H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 3,0, 11,5 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,92-0,89 (m, 6H).

Exemplo 159a 4-[5-({5-[2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **159a**



### 159a

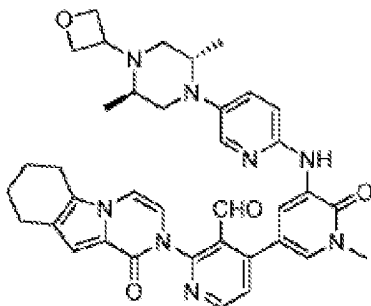
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (200 mg, 0,58 mmole), 3-({5-[ (2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **155a** (1,0 g, 2,0 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (47 mg, 0,060 mmole), K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (280 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (95 mg, 1,2 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (1,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **159a**, sob a forma de um sólido vermelho (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679.

Exemplo 159 3-{5-[5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **159**

Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **159a** (130 mg, 0,19 mmole), NaBH<sub>4</sub> (22 mg, 0,60) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a reação com água (8 mL) e concentrou-se a

pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **159** (28 mg, 22 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  681. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,71 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,44-4,42 (m, 2H), 4,34-4,33 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 6H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 4H), 0,91 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H).

Exemplo 160a 4-(5-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **160a**



**160a**

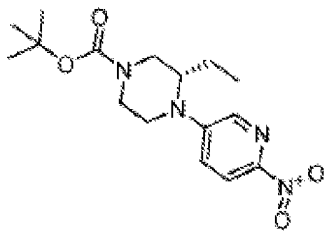
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (150 mg, 1,0 eq., 0,46 mmole), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

**155a** (228 mg, 0,46 mmole),  $K_3PO_4$  (195 mg, 0,92 mmole),  $PdCl_2(dppf)$  (37 mg, 0,046 mmole), acetato de sódio (75 mg, 0,92 mmole), água (8 gotas) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol a 40:1, para se obter **160a**, sob a forma de um sólido amarelo (80 mg, 26 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  661,4.

Exemplo 160 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **160**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **160a** (80 mg, 0,12 mmole),  $NaBH_4$  (23 mg, 0,60 mmole) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Parou-se a reação com água (1 mL) e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **160** (44 mg, 55 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  663,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,72-8,70 (m, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,89-7,87 (m, 2H), 7,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,76-4,32 (m, 6H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 6H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 2H), 0,89 (t,  $J = 6,5$  Hz, 6H).

Exemplo 161a 3-Etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **161a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), 5-bromo-2-nitropiridina (2,02 g, 10 mmole), 3-etilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (2,14 g, 10,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 0,50 mmole), Xantphos (576 mg, 1,0 mmole) e carbonato de céσιο (6,52 g, 20 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante a noite. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **161a** (700 mg, 22 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 336.

Exemplo 161b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-etilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **161b**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **161a** (0,7 g, 2,08 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 208 mg) e metanol (40 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 6 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o

frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **161b** (568 mg, 89 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 306.

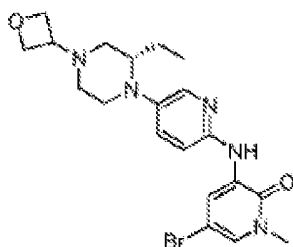
Exemplo 161c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-etilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **161c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), **161b** (568 mg, 1,86 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (498 mg, 1,86 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (85 mg, 0,093 mmole), Xantphos (107 mg, 0,186 mmole) e carbonato de césio (1,198 g, 3,72 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 6 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **161c** (502 mg, 55 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 492.

Exemplo 161d (*S*)-5-Bromo-3-(5-(2-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil piridin-2(1H)-ona **161d**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 5 h, uma mistura de **161c** (502 mg, 1,02 mmole), diclorometano (2 mL) e HCl/dioxano a 4,0 M (4 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **161d** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (263 mg, 66 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 392.

Exemplo 161e (S)-5-Bromo-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **161e**



**161e**

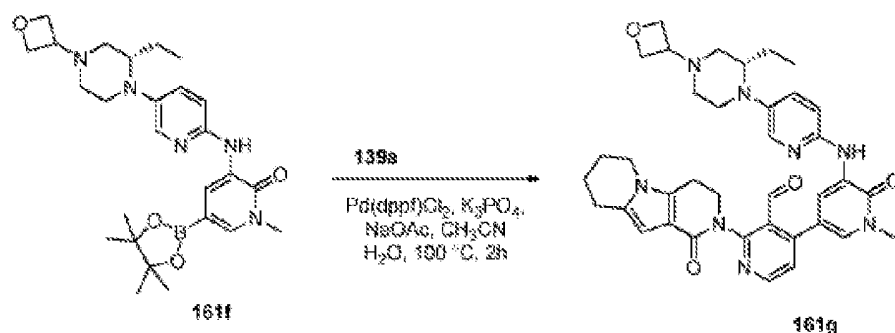
Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **161d** (263 mg, 0,67 mmole), oxetan-3-ona (96 mg, 1,34 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (104 mg, 1,68 mmole) e cloreto de zinco (227 mg, 1,68 mmole), em metanol (10 mL). Depois, adicionou-se água (10 mL) à mistura reacional. Concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo, três vezes, com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **161e** (203 mg, 68 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 448.

Exemplo 161f (S)-3-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **161e** (3219 mg, 7,20 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (9072 mg, 36,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (329 mg, 0,36 mmole), X-phos (302 mg, 0,72 mmole), acetato de potássio (2117 mg, 21,6 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 60 °C,

durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 8:1 (80 mL), para se obter **161f**, sob a forma de um sólido amarelo (3,0 g, 84 %). EM:  $[M+H]^+$  496,4.

Exemplo 161g 4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **161g**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **161f** (200 mg, 0,40 mmole), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (132 mg, 0,40 mmole),  $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$  (213 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paládio(II) (16 mg, 0,020 mmole) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com  $N_2$ , aqueceu-se a mistura, a 100 °C, sob proteção de  $N_2$ , durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL).



Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo escuro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **161g** (150 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663.

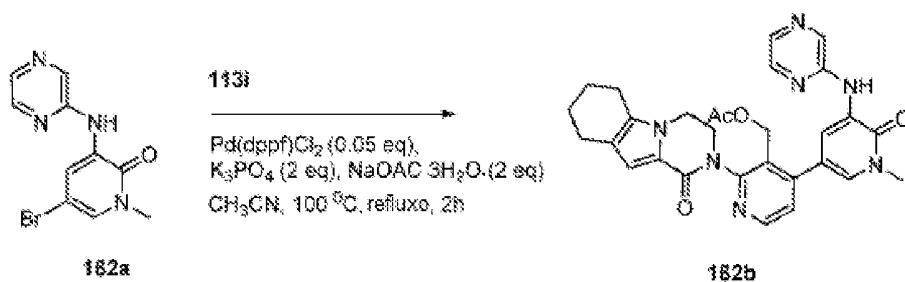
Exemplo 161 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4-b-diaza-fluoren-1-ona **161**

A uma solução de **161g** (120 mg, 0,18 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,54 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (20 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 40 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (20 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa, para se obter **161** (97 mg, 81 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84-7,82 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 5H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,30 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 162a 5-Bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com pirazin-2-amina (500 mg, 5,3 mmole), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (1335 mg, 5,3 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (229 mg, 0,25 mmole), Xantphos (289 mg, 0,50 mmole), carbonato de césio (3,26 g, 10 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **162a** (420 mg, 30 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 281,0.

Exemplo 162b Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-il-amino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **162b**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **162a** (170 mg, 0,61 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (280 mg, 0,72 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,037 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (270 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (180 mg, 1,2 mmole),

acetonitrilo (20 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **162b** (130 mg, 40 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 540,3.

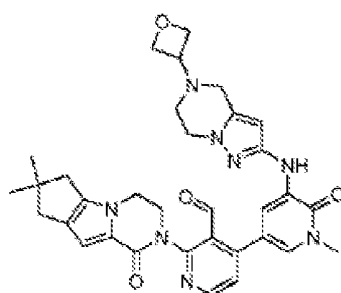
Exemplo 162 2-[3'-Hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **162**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **162b** (110 mg, 0,20 mmole) e hidróxido de lítio (84 mg, 2,0 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água e acetato de etilo. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **162** (85 mg, 85 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 498,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,14 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 1,92-1,88 (m, 3H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Exemplo 163a Ácido 1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilborónico **163a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)piridin-2(1H)-ona **125i** (1,0 g, 2,64 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,92 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (190 mg, 0,26 mmole), acetato de potássio (776 mg, 7,92 mmole) e dioxano (40 mL). Depois de se fazer borbulhar árgon através da mistura reacional, durante 30 minutos, ligou-se um condensador de refluxo ao frasco e agitou-se a mistura reacional, a 100°C, durante 6 h, em atmosfera de árgon. Filtrou-se a mistura resultante e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, eluindo-se com NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>-água/CH<sub>3</sub>CN a 0,3 %, para se obter **163a**, sob a forma de um sólido branco (300 mg, 33 %).EM: [M+H]<sup>+</sup> 346.

Exemplo 163b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(oxetan-3-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridino-3-carbaldeído **163b**



**163b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.

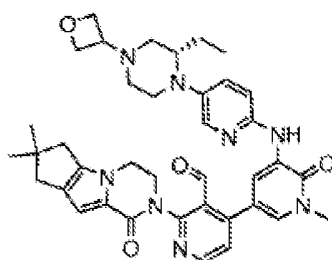
0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído) **108a**  
(280 mg, 0,81 mmole), **163a** (440 mg, 0,96 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>  
(40 mg, 0,049 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 1,6 mmole), tri-hidrato  
de acetato de sódio (240 mg, 1,6 mmole), água (6 gotas) e  
acetonitrilo (20 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a  
encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C,  
durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente  
e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e  
purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna  
de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a  
25:1, para se obter **163b** (150 mg, 31 %), sob a forma de um  
sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 609,3.

Exemplo 163 2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-  
4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-  
1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-te-  
tra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona  
**163**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **163b**  
(80 mg, 0,12 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (15 mg, 0,36 mmole), em metanol  
(5 mL). Parou-se a mistura reacional com água e concentraram-  
se a pressão reduzida. Extrauiu-se o resíduo com acetato de  
etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de  
acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo  
por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **163**  
(30 mg, 50 %), sob a forma de um sólido vermelho escuro. EM-  
ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, J =  
5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2, 1H),  
7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,8 (s, 1H), 5,70 (s,  
1H), 5,03 (t, J = 6, 1H), 4,77-4,73 (m, 3H), 4,68 (t, J = 6,5  
Hz, 2H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,34-4,33 (m, 1H), 4,23-4,16 (m,  
2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,79-3,74  
(m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (d, J = 4, 2H), 2,83 (t, J = 5,5

Hz, 2H), 2,58 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 164a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2*S*)-2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **164a**



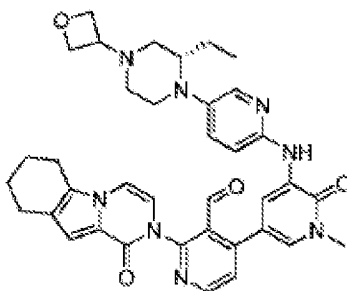
**164a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído) **108a** (280 mg, 0,8 mmole), (*S*)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1*H*)-ona **161f** (500 mg, 0,96 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 1,6 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (240 mg, 1,6 mmole) e acetonitrilo (100 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **164a** (320 mg, 60 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 677,3.

Exemplo 164 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **164**

Agitou-se a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **164a** (200 mg, 0,30 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (36 mg, 0,90 mmole), em metanol (30 mL). Parou-se a mistura reacional com água e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **164** (140 mg, 72 %), sob a forma de um sólido verde claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,71-4,61 (m, 5H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,12 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,52 (s, 2H), 2,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 165a (S)-4-(5-(5-(2-Etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **165a**



**165a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (164 mg, 0,50 mmole), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (347 mg, 0,70 mmole), acetato de potássio (137 mg, 1,4 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paládio (II) (29 mg, 0,035 mmole), água (5 gotas) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, em atmosfera de argon, durante 3 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo escuro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 25/1), para se obter **165a** (151 mg, 46 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661.

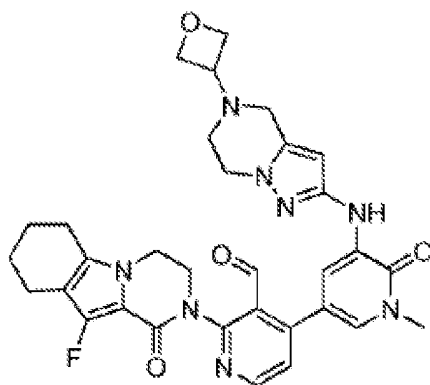
Exemplo 165 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-



hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazi-  
no[1,2-a]indol-1-ona **165**

A uma solução de **165a** (100 mg, 0,15 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, parou-se a mistura reacional com água (8 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **165** (35 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo caro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 2,0 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,83-6,81 (m, 2H), 4,97 (bs, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,49-4,32 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,17-3,16 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,27-1,25 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Exemplo 166a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropi-  
razino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-  
4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-  
1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **166a**



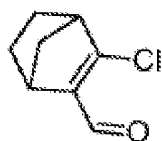
**166a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (289 mg, 0,83 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68 mg, 0,08 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (352 mg, 1,66 mmole), acetato de sódio (136 mg, 1,66 mmole), acetonitrilo (50 mL) e água (3 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **166a** (305 mg, 60 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,6.

Exemplo 166 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **166**

A uma suspensão de **166a** (250 mg, 0,41 mmole) em metanol (20 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (47 mg, 1,23 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura, durante 30 minutos. Depois, parou-se a mistura reacional com água (2 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **166** (20 mg, 6,6 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  615,6. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Exemplo 167a 3-Clorobiciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carbaldeído  
**167a**

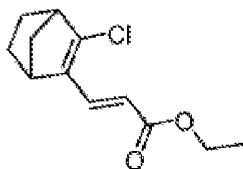


**167a**

Purgou-se com azoto um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo e carregou-se com 1,2-dicloroetano anidro (24 mL) e DMF anidro (9,12 g, 125 mmole). Arrefeceu-se a mistura reacional para 0 °C e adicionou-se oxicloreto fosforoso (15,3 g, 100 mmole), durante um período de 5 minutos, enquanto se mantinha a temperatura da mistura reacional entre 0 e 10 °C. Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmole), em 1,2-di-

cloroetano (10 mL) e aqueceu-se a mistura resultante, a 80 °C, durante a noite. Após este tempo, verteu-se a mistura reacional numa solução de mono-hidrogeno-fosfato de potássio (43,5 g, 250 mmole) em água (200 mL) e agitou-se, durante 15 minutos. A camada orgânica separou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno (300 mL) e lavou-se com água (2 x 50 mL). Secou-se a camada de cloreto de metileno com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:100, para se obter **167a**, sob a forma de um óleo amarelo (2,2 g, 28 %). EM:  $[M+H]^+$  157. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,80 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 3H).

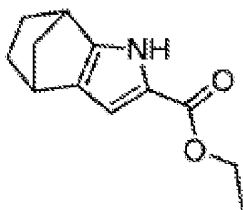
Exemplo 167b 3-(3-Clorobiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)acrilato de (*E*)-etilo **167b**



**167b**

A uma solução de **167a** (9,0 g, 57,7 mmole), em cloreto de metileno (250 mL), adicionou-se 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanilideno)acetato de etilo (20 g, 57,7 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:100, para se obter **167b**, sob a forma de um óleo amarelo (6,0 g, 46 %). EM:  $[M+H]^+$  227.

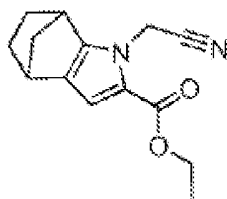
Exemplo 167c 3-Azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo **167c**



**167c**

A uma solução de **167b** (5,0 g, 22 mmole) em DMSO (30 mL), adicionou-se NaN<sub>3</sub> (2,2 g, 33 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 105 °C, durante 6 horas. Adicionou-se água (13 mL) à mistura reacional, depois de se arrefecer para a temperatura ambiente e extraiu-se a mistura resultante com cloreto de metileno (3 x 50 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **167c**, sob a forma de um sólido castanho (2,7 g, 60 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 206. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91-0,89 (m, 2H).

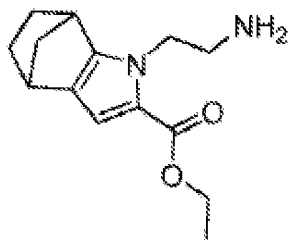
Exemplo 167d 3-(Cianometil)-3-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo **167d**



**167d**

A uma solução de **167c** (3,0 g, 14,6 mmole) em DMF anidro (30 mL), adicionou-se NaH (880 mg, 22 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se 2-bromoacetoneitrilo (3,5 g, 29,3 mmole) e aqueceu-se a mistura resultante, a 65 °C, durante 1 hora. Depois agitou-se à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água (30 mL) à mistura reacional e extraiu-se a mistura resultante com acetato de etilo (200 mL x 3). As fases orgânicas combinadas evaporaram-se a pressão reduzida até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **167d**, sob a forma de um sólido castanho (2,6 g, 72 %). EM:  $[M+H]^+$  245.

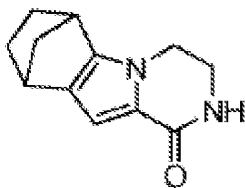
Exemplo 167e 3-(2-Aminoetil)-3-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-2(6),4-dieno-4-carboxilato de etilo **167e**



**167e**

Hidrogenou-se uma suspensão de **167d** (4,0 g, 16 mmole) e Ni de Raney (400 mg) em metanol (60 mL), num aparelho de Parr, a 50 psi, durante a noite. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **167e**, sob a forma de um sólido amarelo (2,0 g, 50 %). EM:  $[M+H]^+$  249.

Exemplo 167f 3,6-Diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **167f**



**167f**

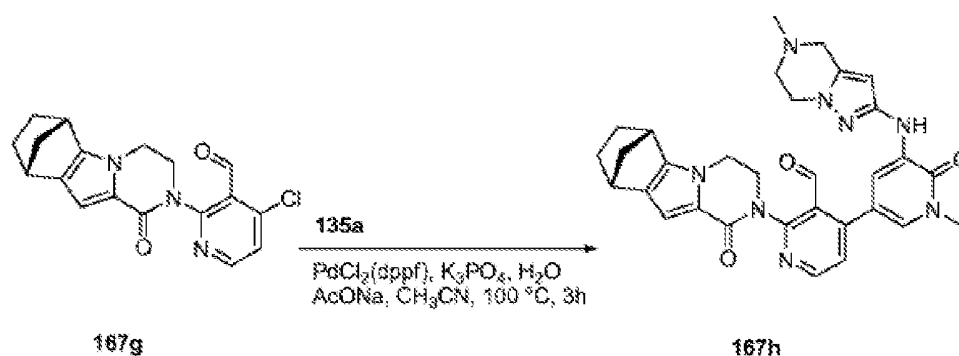
A uma solução de **167e** (1,8 g, 7,2 mmole) em etanol (40 mL), adicionou-se metóxido de sódio (2,5 g, 36 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 12 horas. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente. O dissolvente evaporou-se até à secagem a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter o racemato, sob a forma de um sólido castanho (800 mg, 53 %), em que a resolução quiral originou **167f** e **170a**. EM: [M+H]<sup>+</sup> 203.

Exemplo 167g 4-Cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **167g**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (30 mL), **167f** (400 mg, 2,0 mmole), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (1,30 g, 6,0 mmole) e acetato de potássio (390 mg, 4,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (110 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (180 mg, 0,20 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 10 h. Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato

de etilo (50 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (20 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, para se obter **167g** (391 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  342,2.

Exemplo 167h 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazol-[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **167h**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **167g** (150 mg, 0,44 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridino-2(1H)-ona, **135a** (169 mg, 0,44 mmole), acetato de sódio (72 mg, 0,88 mmole),  $K_3PO_4$  (234 mg, 0,88 mmole),  $PdCl_2(dppf)$  (36 mg, 0,044 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de  $N_2$ , durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se.



Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **167h** (132 mg, 53 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  565,3.

Exemplo 167 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **167**

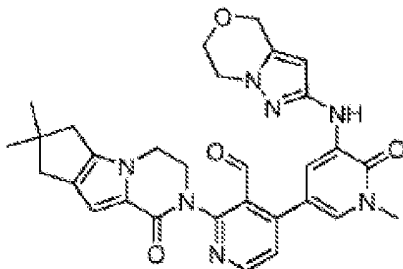
A uma solução de **167h** (120 mg, 0,21 mmole) em metanol (20 mL) adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (24 mg, 0,63 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h. Parou-se a reação com água e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **167** (98 mg, 83 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  567,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,29 (ps, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,60-1,59 (m, 1H), 1,09-0,91 (m, 2H).

Exemplo 168a 3-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **168a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com uma mistura de 5-bromo-3-(6,7-di-hidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **129c** (1,3 g, 4,0 mmole), bis(pinacolato)diuron (2,03 g,

8,0 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (439 mg, 0,60 mmole), acetato de potássio (784 mg, 8,0 mmole) e 1,4-dioxano (60 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 15 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente, após a reação estar completa e filtrou-se. Lavou-se o sólido com acetato de etilo (100 mL). Os filtrados combinados evaporaram-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **168a** (446 mg, 30 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 373.

Exemplo 168b 4-(1-Metil-5-(6,7-di-hidro-4H-pirazol[5,1-c]-[1,4]oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2-(6),7-dien-10-il)nicotinaldeído **168b**



**168b**

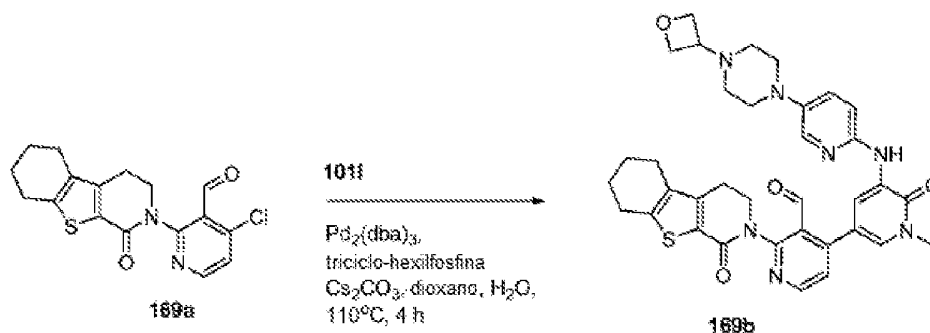
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (200 mg, 0,58 mmole), **168a** (433 mg, 1,16 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (48 mg, 0,052 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (246 mg, 1,16 mmole), acetato de sódio (96 mg, 1,16 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a

100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **168b** (250 mg, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554,6.

Exemplo 168 2-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona **168**

A uma suspensão de **168b** (200 mg, 0,36 mmole), a 0 °C, em metanol (10 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (42 mg, 1,1 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e parou-se a reação com água (2 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **168** (53 mg, 21 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,6. RMN do <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,14 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,09-4,08 (m, 4H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,26 (s, 6H).

Exemplo 169a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridino-3-carbaldeído **169a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1276 mg, 5,80 mmole), 8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona, **105e** (600 mg, 2,90 mmole), CuI (551 mg, 2,90 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg, 5,80 mmole), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (696 mg, 2,90 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução resultante, durante 10 min, agitou-se a mistura, a 95 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Adicionou-se água (20 mL) ao resíduo. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 10:1, para se obter **169a** (171 mg, 17 %). CL/EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 347.

Exemplo 169b 4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridino-3-carbaldeído **169b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **169a** (150 mg, 0,43 mmole), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridino-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **1011** (200 mg, 0,43 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (37 mg, 0,040 mmole), triciclo-hexilfosfina (120 mg, 0,43 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (281 mg, 0,86 mmole), dioxano (10 mL) e água (0,1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **169b**, sob a forma de um sólido amarelo (45 mg, 16 %). CL/EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652.

Exemplo 169 2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2H-benzo-[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona **169**

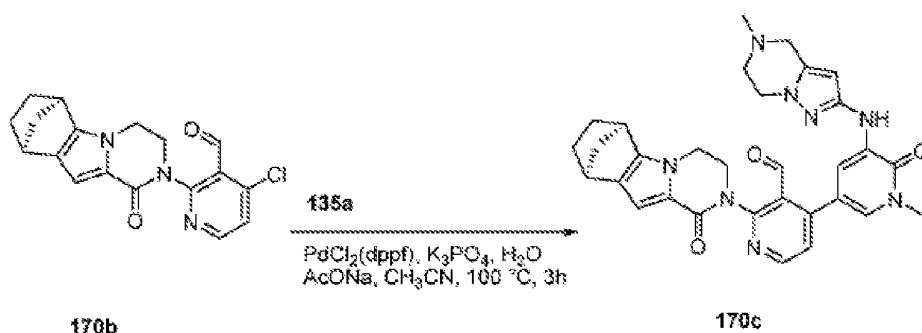
Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **169b** (45 mg, 0,070 mmole), NaBH<sub>4</sub> (8 mg, 0,21) e metanol (5 mL). Parou-se a reação com água (5 mL) e concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **169** (14 mg, 30 %). CL/EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 654. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,47-4,41 (m, 4H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,45-3,43

(m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 4H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,89-2,88 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 4H).

Exemplo 170b 4-Cloro-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo-[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **170b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (30 mL), (1S,11R)-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona, **170a** (400 mg, 2,0 mmole), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído, **103a** (1,30 g, 6,0 mmole) e acetato de potássio (390 mg, 4,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (110 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (180 mg, 0,20 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 10 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (50 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (20 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, para se obter **170b** (405 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 342,2.

Exemplo 170c 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazol-[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-[(1*R*,11*S*)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **170c**



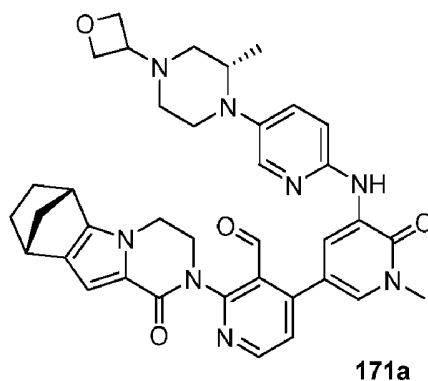
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **170b** (150 mg, 0,44 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (169 mg, 0,44 mmole), acetato de sódio (72 mg, 0,88 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (234 mg, 0,88 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0,044 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbular azoto através da mistura reacional, durante 30 minutos, aqueceu-se a 100 °C, durante 3 horas. A mistura reacional evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **170c** (146 mg, 52 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 565,3.

Exemplo 170 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **170**

A uma solução de **170c** (122 mg, 0,22 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (24 mg, 0,64 mmole). Agitou-se a

mistura, a 20 °C, durante 2 h. A mistura reacional evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter o composto do título (98 mg, 75 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  567,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,98 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,47 (m, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,09-0,88 (m, 2H).

Exemplo 171a 4-[1-Metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **171a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetonitrilo (30 mL), 4-cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **167g** (170 mg, 0,50 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (336 mg,



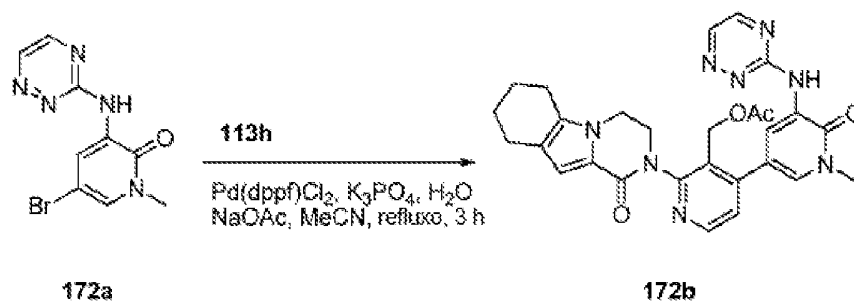
0,70 mmole), água (3 mL) e acetato de potássio (147 mg, 1,5 mmole). Depois de se fazer borbulhar árgon através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio (II) (408 mg, 0,05 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se a 80 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 100 ml). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **171a** (95 mg, 29 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  661,3.

Exemplo 171 (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **171**

A uma solução de **171a** (90 mg, 0,136 mmole) em metanol (10 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (26 mg, 0,7 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Parou-se a reação com água (30 mL) e concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **171** (35 mg, 31,5 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  663,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H),

4,97 (t,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,88-1,754 (m, 3H), 1,60-1,58 (m, 1H), 1,08-1,05 (m, 1H), 0,98-0,96 (m, 1H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 172a 3-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **172a**



Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (100 mL), 1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 15,6 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,2 g, 15,6 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 1,56 mmole), Xantphos (1,8 g, 3,12 mmole) e carbonato de céσιο (10 g, 31,2 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 90 °C, durante 2,5 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. O resíduo resultante recristalizou, em acetato de etilo, para se obter **172a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,76 g, 40 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 282.

Exemplo 172b Acetato de (4-(5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **172b**

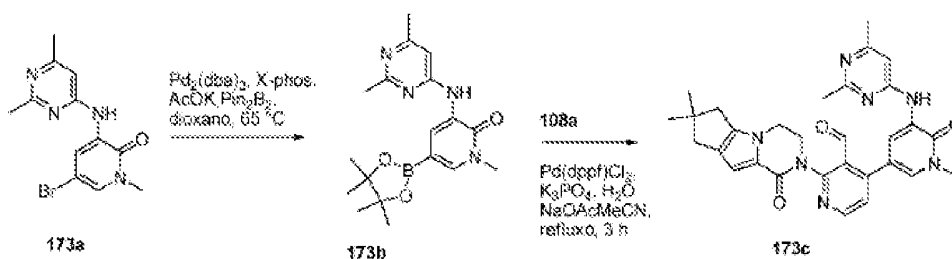
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **172a** (200 mg, 0,71 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (272 mg, 0,71 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (58 mg, 0,071 mmole), acetato de sódio (193 mg, 1,42 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (321 mg, 1,42 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. O resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo para se obter **172b**, sob a forma de um sólido amarelo (380 mg, 99 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 541,2.

Exemplo 172 2-(4-(5-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **172**

Agitou-se, a 36 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **172b** (350 mg, 0,65 mmole) e hidróxido de lítio (273 mg, 6,5 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 5 mL) e água (0,5 mL). Depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **172** (90 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 499,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35

(d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,10 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,65-4,51 (m, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H).

Exemplo 173a 5-Bromo-3-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **173a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (150 mL), 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (2,5 g, 20,3 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,4 g, 20,3 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,86 mg, 2,03 mmole), Xantphos (2,3 g, 4,06 mmole) e carbonato de césio (13,2 g, 40,6 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2,5 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. O resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo, para se obter **173a**, sob a forma de um sólido amarelo (4,4 g, 40 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  309,0.

Exemplo 173b 3-(2,6-Dimetilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **173b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um

condensador de refluxo, com **173a** (1,5 g, 4,9 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (6,2 g, 24,5 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (449 mg, 0,49 mmole), X-phos (467 mg, 0,98 mmole), acetato de potássio (1,4 g, 14,7 mmole) e dioxano (60 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 16 h. Filtrou-se a mistura reacional e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. O resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo para se obter **173b**, sob a forma de um sólido cinzento claro (1,2 g, 72 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  357,2.

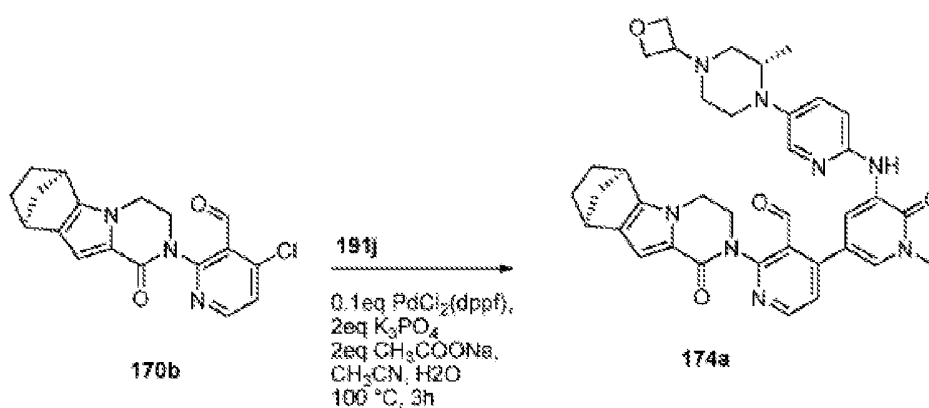
Exemplo 173c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridino-3-carbaldeído **173c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **173b** (250 mg, 0,70 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (240 mg, 0,70 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (57 mg, 0,071 mmole), acetato de sódio (19 mg, 1,4 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (316 mg, 1,4 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. O resíduo resultante recristalizou em acetato de etilo para se obter **173c**, sob a forma de um sólido castanho (300 mg, 80 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  538,3.

Exemplo 173 2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona **173**

A 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (62 mg, 1,62 mmole) a uma solução de **173c** (290 mg, 0,54 mmole) em metanol (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 20 minutos e parou-se a reação com água (1 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **173**, sob a forma de um sólido branco (50 mg, 17 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  540,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,90 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,16 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, sobreposição, 5H), 2,51 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,02 (s, 6H).

Exemplo 174a 4-[1-Metil-5-({5-[ (2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **174a**



Carregou-se um frasco de fundo redondo, com 4-cloro-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridino-3-carbaldeído **170b** (200 mg, 0,59 mmole), 1-metil-3-({5-[ (2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-

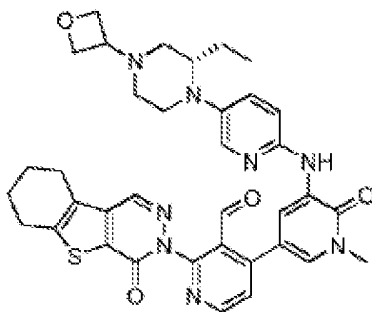
1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, **191j**  
(400 mg, 0,88 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (50 mg, 0,06 mmole),  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (300 mg, 1,20 mmole), acetato de sódio (100 mg,  
1,20 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (1,5 mL). Depois de  
três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a  
mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o  
filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o  
resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica,  
eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter  
**174a** sob a forma de um sólido vermelho (170 mg, 44 %). EM-  
ESI: [M+H]<sup>+</sup> 661,3.

Exemplo 174 (1*R*,11*S*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-  
[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}ami-  
no)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazate-  
traciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **174**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma  
mistura de **174a** (150 mg, 0,23 mmole), NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90) e  
metanol (10 mL). Parou-se a reação com água (30 mL) e  
concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com  
diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos  
combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se  
o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter  
**174** (42 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 663,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz,  
CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H),  
7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85-7,84 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 6,5  
Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 3,5, 11,0 Hz, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H),  
5,16-5,06 (m, 1H), 4,72-4,61 (m, 5H), 4,08-4,05 (m, 1H),  
4,32-4,21 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,50  
(m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 2H), 2,57-2,54 (m,  
1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,93-1,91 (m, 3H),  
1,66-1,64 (m, 1H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 8,0 Hz,  
3H).

Exemplo 175a 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído

**175a**



**175a**

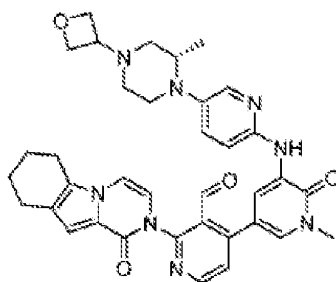
Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído, **124a** (150 mg, 0,43 mmole), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (215 mg, 0,43 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (33 mg, 0,040 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0,86 mmole), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **175a**, sob a forma de um sólido amarelo (108 mg, 37 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679.

Exemplo 175 3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo-[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **175**



Agitou-se, a 25 °C, durante 1 h, uma mistura de **175a** (200 mg, 0,16 mmole), NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,48) e metanol (8 mL). Depois, parou-se a reação com água (10 mL) e a mistura reacional evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **175** (55 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 2H), 4,47-4,44 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 3H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 4H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 9,5 Hz, 3H).

Exemplo 176a (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **176a**



**176a**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nico-

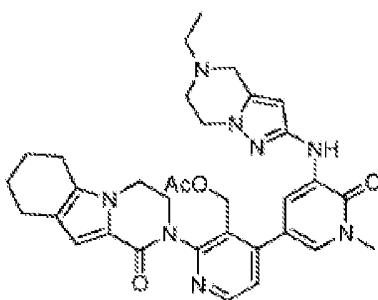
tinaldeído **121a** (180 mg, 0,55 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona, **191j** (397 mg, 0,82 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (45 mg, 0,06 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286 mg, 1,10 mmole), acetato de sódio (90 mg, 1,10 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (1,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **176a**, sob a forma de um sólido vermelho (228 mg, 64 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647,3.

Exemplo 176 (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **176**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **176a** (200 mg, 0,31 mmole), NaBH<sub>4</sub> (47 mg, 1,20 mmole) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a reação com água (10 mL) e concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **176** (42 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 2H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 3H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H),

2,35-2,32 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H), 0,94 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 177a Acetato de (4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **177a**



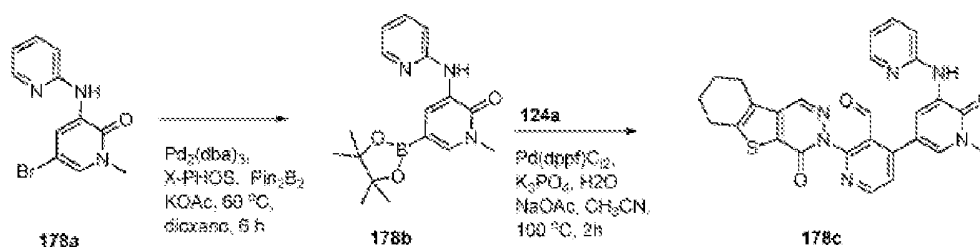
**177a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona, **208c** (300 mg, 0,85 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (1,21 g, 3,16 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (35 mg, 0,043 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (361 mg, 1,70 mmole), acetato de sódio (140 mg, 1,70 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **177a** (365 mg, 60 %), sob a forma de um óleo castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611.

Exemplo 177 2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **177**

A uma solução de **177a** (300 mg, 0,49 mmole), em propan-2-ol (4 mL), tetra-hidrofurano (4 mL) e água (1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (35 mg, 1,47 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 0,5 h. Evaporou-se e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **177** (79 mg, 28 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  569. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,61-4,60 (m, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,91 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,63-2,55 (m, 6H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Exemplo 178a 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **178a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (60 mL), 5-bromo-2-nitropiridina (8,0 g, 31,8 mmole), piridin-2-amina (1,0 g, 10,6 mmole) e carbonato de céσιο (7,0 g, 21,2 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante,

durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (616 mg, 1,0 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (973 mg, 1,0 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 12 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 150 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **178a** (1,5 g, 51 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 280.

Exemplo 178b 1-Metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **178a** (1,06 g, 3,8 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (4,8 g, 19,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (348 mg, 0,38 mmole), X-phos (350 mg, 0,76 mmole), acetato de potássio (1,12 g, 11,40 mmole) e dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 60 °C, durante 6 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **178b**, sob a forma de um sólido amarelo (1,2 g, 96 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328,2.

Exemplo 178c 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(piridin-2-il)amino]piridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **178c**

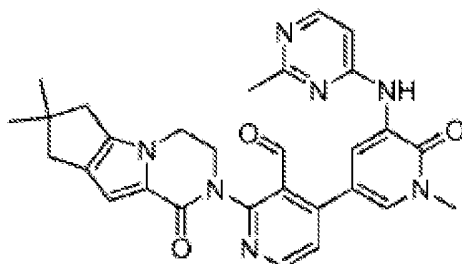
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **178b** (131 mg, 0,40 mmole), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (138 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **178c**, sob a forma de um sólido amarelo (180 mg, 88 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 511,2.

Exemplo 178 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **178**

A uma solução de **178c** (179 mg, 0,35 mmole), em metanol (6 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (39 mg, 1,05 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e parou-se a mistura reacional com água (1,0 mL). Depois, concentraram-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **178** (100 mg, 56 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 513,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,94 (s largo, 1H), 7,76 (d, J

= 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 4H).

Exemplo 179a 4-(1-Metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il)nicotinaldeído **179a**



**179a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b** (510 mg, 1,5 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (343 mg, 1,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmole), acetato de sódio (272 mg, 2,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paládio(II) (40 mg, 0,044 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas

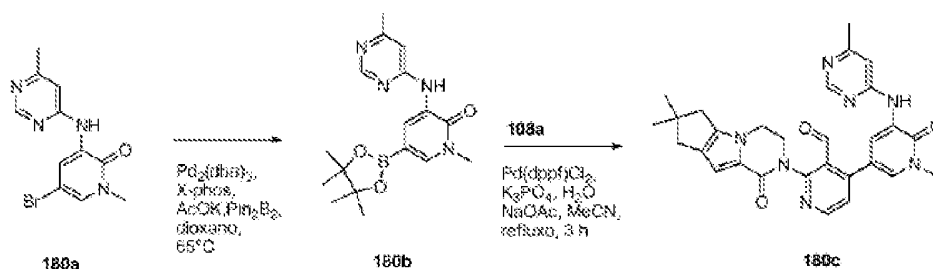
combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **179a** (300 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 524.

Exemplo 179 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **179**

A uma solução de **179a** (262 mg, 0,50 mmole), em metanol/diclorometano (10/10 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1,5 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, concentrou-se a mistura, a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água (5 mL) e diclorometano (20 mL). Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **179** (180 mg, 69 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).



Exemplo 180a 5-Bromo-1-metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **180a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 6-metilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,6 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (694 mg, 2,6 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (238 mg, 0,26 mmole), Xantphos (300 mg, 0,52 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,7 g, 5,2 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a  $90^\circ\text{C}$ , durante 2,5 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **180a**, sob a forma de um sólido amarelo (800 mg, 36 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,1.

Exemplo 180b 1-Metil-3-(6-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **180b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **180a** (1,0 g, 3,4 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (4,3 g, 17 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (312 mg, 0,34 mmole), X-phos (324 mg, 0,68 mmole), acetato de potássio (666 mg, 6,8 mmole) e dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a  $65^\circ\text{C}$ ,

durante 14 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1 (80 mL), para se obter **180b**, sob a forma de um sólido amarelo (600 mg, 50 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  343,2.

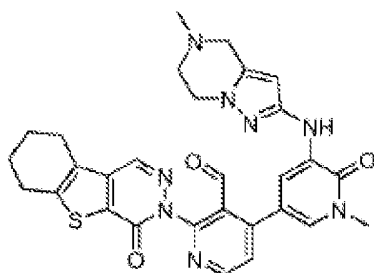
Exemplo 180c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(6-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridino-3-carbaldeído **180c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **180b** (239 mg, 0,70 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (239 mg, 0,70 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 mg, 0,070 mmole), acetato de sódio (115 mg, 1,4 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,4 mmole), água (5 mL) e acetonitrilo (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **180c**, sob a forma de um sólido amarelo (170 mg, 47 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  524,2.

Exemplo 180 2-[3'-Hidroxi-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-1-ona **180**

A 0 °C, adicionou-se água (1 mL) a uma solução de **180c**. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **180** (47 mg, 32 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  526,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,82 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,13 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,29-4,15 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,57 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 181a 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **181a**



**181a**

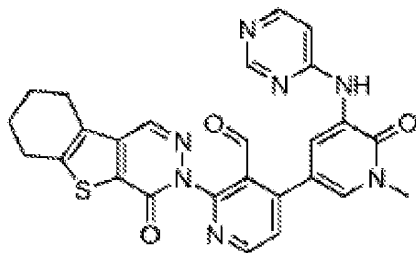
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (210 mg, 0,60 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (346 mg, 0,90 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (270 mg, 1,2 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (180 mg, 1,2 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (40 mL). Despejou-

se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **181a** (300 mg, 88 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3.

Exemplo 181 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo-[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **181**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **181a** (300 mg, 0,50 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (60 mg, 1,5 mmole), em metanol (20 mL). Parou-se a mistura reacional com água e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **181** (100 mg, 35 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,32 (bs, 1H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 4H).

Exemplo 182a 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirimidin-4-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **182a**



**182a**

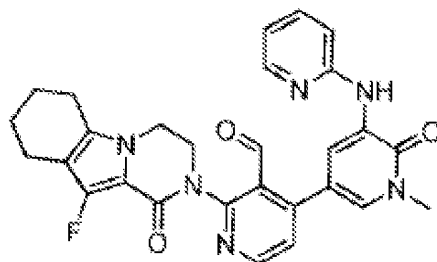
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (345 mg, 1,0 mmole), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **143a** (328 mg, 1,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 mg, 0,10 mmole), acetato de sódio (162 mg, 2,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmole) e acetonitrilo/água (20/1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **182a**, sob a forma de um sólido amarelo (156 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,1.

Exemplo 182 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona **182**

À temperatura ambiente, a uma solução de **182a** (140 mg, 0,27 mmole), em metanol (5 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (31 mg, 0,82 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 20 minutos e parou-se a mistura reacional com água

(1 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **182**, sob a forma de um sólido branco (60 mg, 43 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  514,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,89 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 4H).

Exemplo 183a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-il-amino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **183a**



**183a**

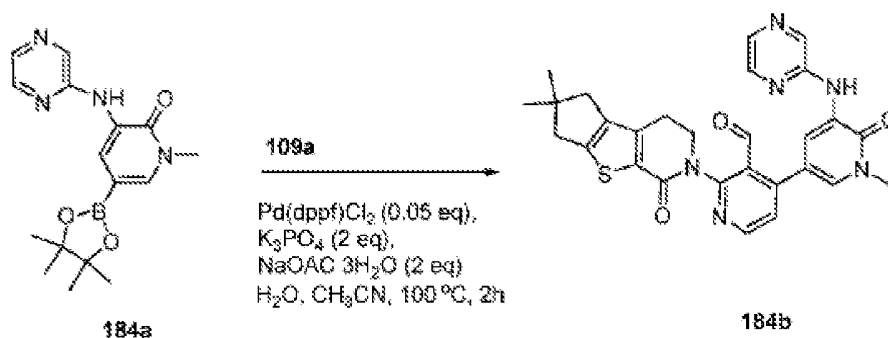
Carregou-se um frasco de 100 mL, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (297 mg, 0,57 mmole), 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b** (186 mg, 0,57 mmole), acetato de sódio (90 mg, 1,1 mmole),  $K_3PO_4$  (234 mg, 1,1 mmole),  $PdCl_2(dppf)$  (50 mg, 0,057 mmole), acetonitrilo (25 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbular azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 3 horas. Depois, arrefeceu-se para a

temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **183a** (178 mg, 61 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  513,3.

Exemplo 183 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **183**

Agitou-se, a 20 °C, durante 2 h, uma mistura de **183a** (160 mg, 0,31 mmole) e  $\text{NaBH}_4$  (59 mg, 1,55 mmole), em metanol (20 mL). Depois parou-se a mistura reacional com água e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **183** (42 mg, 26 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM-ESI:  $[M+H]^+$  515,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$  8,74 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,95 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Exemplo 184a 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **184a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (600 mg, 2,1 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (2540 mg, 10 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (100 mg, 0,11 mmole), X-phos (100 mg, 0,25 mmole), acetato de potássio (600 mg, 6,1 mmole) e dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **184a**, sob a forma de um sólido amarelo (700 mg, 90 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  329,4.

Exemplo 184b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridino-3-carbaldeído **184b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (100 mg, 0,30 mmole), **184a** (170 mg, 0,60 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (12 mg, 0,015 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (130 mg, 0,60 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (85 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (6 gotas). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com  $\text{N}_2$ . Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **184b** (80 mg,

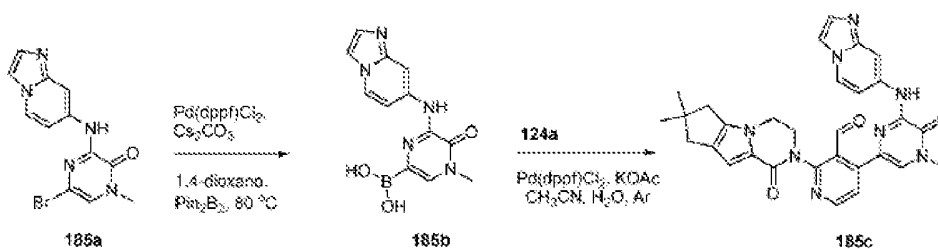


54 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI:  $[M+H]^+$  527,2.

Exemplo 184 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona **184**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **184b** (80 mg, 0,15 mmole) e  $\text{NaBH}_4$  (18 mg, 0,45 mmole), em metanol (5 mL). Parou-se a mistura reacional com água e concentraram-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **184** (24 mg, 35 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  529,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,32 (t,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,61-2,51 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 185a 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **185a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo com imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 10 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmole), Xantphos (289 mg, 0,50 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 0,50 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 16 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou pouco material inicial remanescente. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com diclorometano (60 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 60/1 a 30/1), para se obter **185a** (700 mg, 44 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 320.

Exemplo 185b Ácido 6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-ilborónico **185b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **185a** (638 mg, 1,99 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 2,54 mg, 10 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (163 mg, 0,18 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 3,98 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 80 °C, em atmosfera de azoto, durante 3 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com éter de petróleo (150 mL) e acetato de etilo (15 mL). Agitou-

se a suspensão resultante, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Recolheu-se o sólido por filtração e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 60/1 a 15/1), para se obter **185b** (400 mg, 70 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 286.

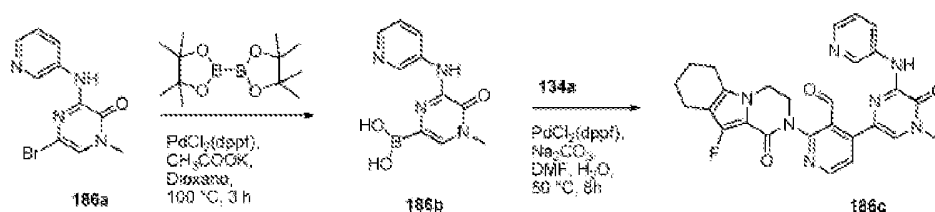
Exemplo 185c 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(6-{imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino}-4-metil-5-oxopirazin-2-il)piridino-3-carbaldeído  
**185c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **185b** (400 mg, 1,40 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (192 mg, 0,56 mmole), acetato de potássio (220 mg, 2,24 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (49 mg, 0,054 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 80 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 20 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 40:1 a 10:1), para se obter **185c** (90 mg, 29 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 549.

Exemplo 185 2-{3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]-pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **185**

A uma solução de **185c** (80 mg, 0,146 mmole), em metanol (5 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (34 mg, 0,90 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Parou-se a mistura reacional com água (3 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **185** (49 mg, 61 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,67 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,519-4,481 (m, 1H), 4,31-4,20 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 186a 5-Bromo-1-metil-3-(piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **186a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um

condensador de refluxo, com piridin-3-amina (940 mg, 10 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5,4 g, 20 mmole), *i*-propanol (50 mL) e di-*i*-propiletilamina (10 mL). Aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois da reação estar completa, arrefeceu-se para a temperatura ambiente. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o material impuro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **186a** (1,4 g, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 281,6.

Exemplo 186b Ácido 4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-di-hidropirazin-2-ilborónico **186b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **186a** (800 mg, 2,86 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,57 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (204 mg, 0,28 mmole), acetato de potássio (560 mg, 5,71 mmole) e dioxano (60 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, agitou-se, a 100 °C, durante 3 h, em atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo sólido com éter de petróleo (2 x 30 mL), para se obter **186b** (406 mg, 58 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 247,3.

Exemplo 186c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin-2-il)nicotinaldeído **186c**

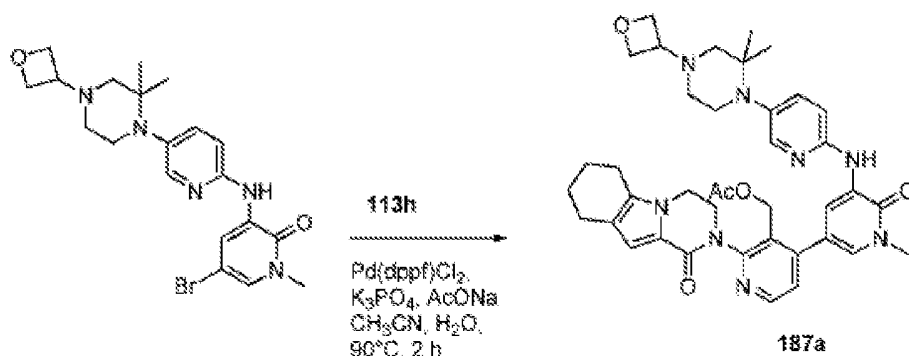
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **186b** (127 mg,

0,52 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (180 mg, 0,52 mmole), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 1,04 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (38 mg, 0,052 mmole), DMF (12 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se a 50 °C, durante 8 horas, em atmosfera de azoto. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 30:1, para se obter **186c** (132 mg, 49 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3.

Exemplo 186 10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-di-hidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **186**

A uma solução de **186c** (118 mg, 0,23 mmole), em metanol (15 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (27 mg, 0,70 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h. Parou-se a mistura reacional com água e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **186** (33 mg, 28 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 516,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39-8,37 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Exemplo 187a Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **187a**

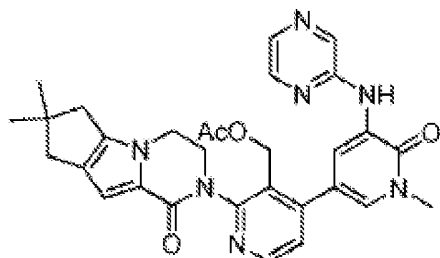


Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmole), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **113i** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 2 eq., 0,90 mmole), acetato de sódio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (0,1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol 50:1, para se obter **187a** (100 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 707,4.

Exemplo 187 2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **187**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **187a** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmole), hidróxido de lítio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmole), *i*-propanol (3 mL), THF (3 mL) e água (2 mL). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **187**, sob a forma de um sólido branco (43 mg, 46 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  665,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,69 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,54 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Exemplo 188a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **188a**



**188a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (210 mg, 0,70 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (560 mg, 1,4 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70 mg, 0,035 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,4 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (210 mg, 1,4 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (6 gotas). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **188a** (150 mg, 40 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554,2.

Exemplo 188 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **188**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **188a** (150 mg, 0,27 mmole) e hidróxido de lítio (103 mg, 2,7 mmole), em *i*-propanol/THF (5:3, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **188** (40 mg, 35 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15-8,13 (m, sobreposição, 2H), 8,02-8,00 (m, 2H), 7,38

(d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,68-4,51 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 189a 4-(Pirazin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **189a**

Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com DMSO (250 mL), piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (15,8 g, 85,0 mmole), 2-cloropirazina (9,7 g, 85,0 mmole) e  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (55,3 g, 170 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 60 °C, durante 3 dias. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **189a** (13,3 g, 60 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  265,3.

Exemplo 189b 4-(5-Bromopirazin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **189b**

Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetonitrilo (150 mL), **189a** (3,0 g, 8,8 mmole) e N-bromo-succinimida (1,56 g, 8,8 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 10:1, para se obter **189b**, sob a forma de um sólido amarelo (2,85 g, 73,4 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  343,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,

(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,48-3,46 (m, 4H), 3,42-3,40 (m, 4H), 1,33 (s, 9H).

Exemplo 189c 4-(5-(Difenilmetilenoamino)pirazin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **189c**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo com **189b** (3,3 g, 9,6 mmole), difenilmetanimina (1,74 g, 9,6 mmole), diacetato de paládio (440 mg, 0,48 mmole), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (598 mg, 0,96 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,2 g, 19,2 mmole) e 1,4-dioxano (80 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 115 °C, durante 64 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **189c**, sob a forma de um sólido amarelo (3,2 g, 75 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 444,2.

Exemplo 189d 4-(5-Aminopirazin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **189d**

A uma solução de **189c** (2,5 g, 5,6 mmole), em metanol (25 mL), adicionou-se acetato de sódio (0,56 g, 6,8 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (0,7 g, 10 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 0,5 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, eluindo-se com diclorometano/metanol a 15:1, para se obter **189d** (1,3 g, 71 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 280,3.

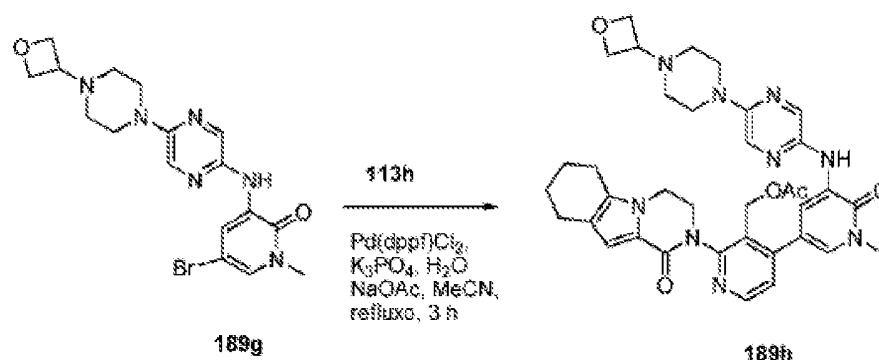
Exemplo 189e 4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **189e**

Aqueceu-se, a 120 °C, durante 2 horas, uma mistura de **189d** (1,1 g, 3,94 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,94 mmole), diacetato de paládio (45 mg, 0,20 mmole), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (245 mg, 0,39 mmole) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 7,9 mmole), em 1,4-dioxano (150 mL). Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **189e** (900 mg, 54 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 465,1.

Exemplo 189f 5-Bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **189f**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 5 h, uma mistura de **189e** (1,0 g, 2,2 mmole) e HCl/dioxano 4,0 M (60 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **189f** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (760 mg, 98 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 395,1.

Exemplo 189g 5-Bromo-1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **189g**



Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **189f** (740 mg, 2,0 mmole), oxetan-3-ona (288 mg, 4,0 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (315 mg, 5,0 mmole) e cloreto de zinco (680 mg, 5,0 mmole), em metanol (60 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo, três vezes, com diclorometano. Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida, para se obter **189g** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (660 mg, 78 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 423,1.

Exemplo 189h Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-3-il)metilo **189h**

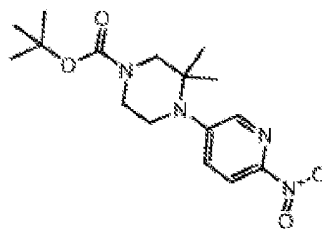
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **189g** (180 mg, 0,43 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (165 mg, 0,43 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,043 mmole), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (194 mg, 0,86 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de

três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Após este tempo, filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **189h**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 34 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  680,3.

Exemplo 189 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **189**

À temperatura ambiente, a uma solução de **189h** (90 mg, 0,13 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 5 mL) e água (0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (126 mg, 2,9 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 35 °C, durante 0,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **189** (60 mg, 71 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  638,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,72-4,50 (m, 6H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,49 (m, 5H), 2,61-2,43 (m, 8H), 1,92-1,78 (m, 4H).

Exemplo 190a 3,3-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **190a**



**190a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 28,0 mmole), 3,3-dimetil-4-piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,0 mmole), carbonato de césio (9,1 g, 28 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução resultante, durante 30 min, adicionou-se Binap (870 mg, 1,4 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (1,2 g, 1,4 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e agitou-se, a 120 °C, durante 24 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, filtrou-se e repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (200 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **190a** (1,27 g, 27 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 337,2.

Exemplo 190b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **190b**

Purgou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com azoto e carregou-se com 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)-piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **190a** (1100 mg, 3,2 mmole), paládio em carvão a 10 % (10 % de humidade, 110 mg) e metanol (20 mL). Depois, despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se à temperatura ambiente, durante 5 h. Retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração, através de uma almofada de um agente de um filtro de terras diatomácias (CELITE<sup>®</sup>, Imerys Minerals California, Inc.) e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **190b** (950 mg, 94 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 307,3.

Exemplo 190c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **190c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-(6-aminopiridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **190b** (950 mg, 3,1 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1240 mg, 4,6 mmole), 1,4-dioxano (30 mL) e carbonato de céσιο (2015 mg, 6,2 mmole). Depois de se fazer borbular azoto através da solução resultante, durante 5 min, adicionou-se Xantphos (179 mg, 0,31 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)di-paládio (0) (283 mg, 0,31 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 10 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato



de etilo (50 mL) e água (10 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 4:1, para se obter **190c** (1,21 g, 79 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 492,1.

Exemplo 190d 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190d**

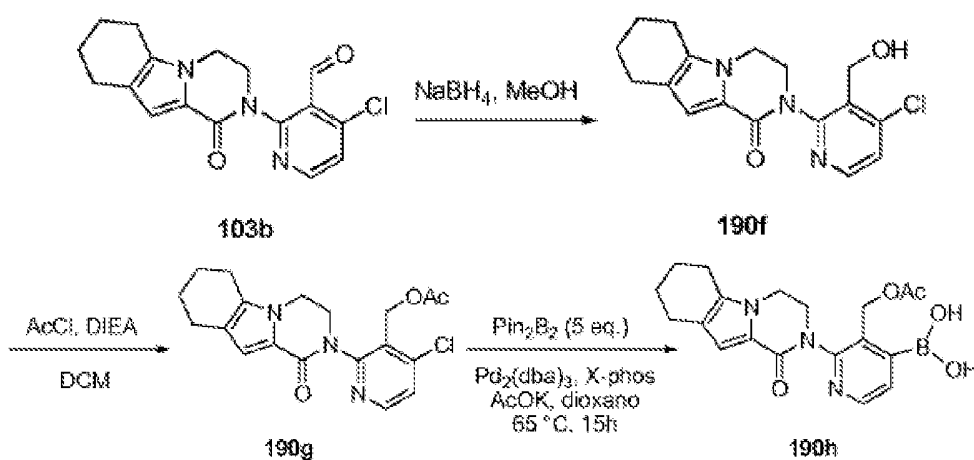
A uma solução de 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazino-1-carboxilato de terc-butilo **190c** (1,19 g, 1,9 mmole), em diclorometano (20 mL), adicionou-se HCl 3 M, em éter de dietilo (15 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 4 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **190d** (900 mg, 95 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 392,1.

Exemplo 190e 5-Bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e**

Agitou-se, a 50 °C, durante 4 horas, uma mistura de 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190d** (900 mg, 2,3 mmole), oxetan-3-ona (497 mg, 6,9 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (435 mg, 6,9 mmole) e cloreto de zinco (311 mg, 2,3 mmole), em metanol (30 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se água (10 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura com clorofórmio (3 x 50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/

metanol a 50:1, para se obter **190e** (800 mg, 78 %). CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 448,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,69-4,61 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,50-3,14 (m, 3H), 2,43-2,17 (m, 4H), 1,06 (s, 6H).

Exemplo 190f 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f**



A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldeído **103b** (1,0 g, 3,0 mmole), em metanol (30 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmole), a 10 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e parou-se a mistura reacional com água (10 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo, em diclorometano (50 mL). Lavou-se a mistura com água (10 mL), secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **190f**, sob a forma de um sólido amarelo (900 mg, 90 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 332.

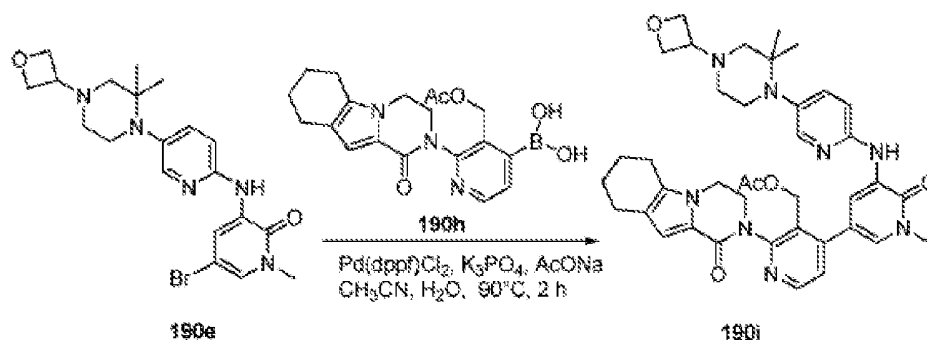
Exemplo 190g Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-3-il)metilo **190g**

A uma mistura de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f** (900 mg, 2,7 mole) e trietilamina (900 mg, 9,0 mole), em diclorometano (25 mL), adicionou-se, gota a gota, cloreto de acetilo (600 mg, 6,0 mole), enquanto se agitava, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano, para se obter **190g**, sob a forma de um sólido branco (950 mg, 94 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  374.

Exemplo 190h Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190h**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190g** (950 mg, 2,5 mmole),  $Pin_2B_2$  (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmole), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,50 mmole), acetato de potássio (735 mg, 3 eq., 7,5 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **190h**, sob a forma de um sólido amarelo (950 mg, 87 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  383.

Exemplo 190i Acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **190e** (200 mg, 1,0 eq., 0,45 mmole), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **190h** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 2 eq., 0,90 mmole), acetato de sódio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (0,1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol a 50:1, para se obter **190i** (100 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 707,4.

Exemplo 190 2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1-ona **190**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com acetato de (4-(5-(5-(2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-3-il)metilo **190i** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmole), hidróxido de lítio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmole), *i*-propanol (3 mL), THF (3 mL) e água (2 mL). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **190**, sob a forma de um sólido branco (43 mg, 46 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,46-4,38 (m, 4H), 4,25-3,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,03-2,54 (m, 4H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,32-2,12 (m, 4H), 1,79-1,67 (m, 4H), 0,97 (s, 6H).

Exemplo 191a *N*-*terc*-Butil-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida **191a**

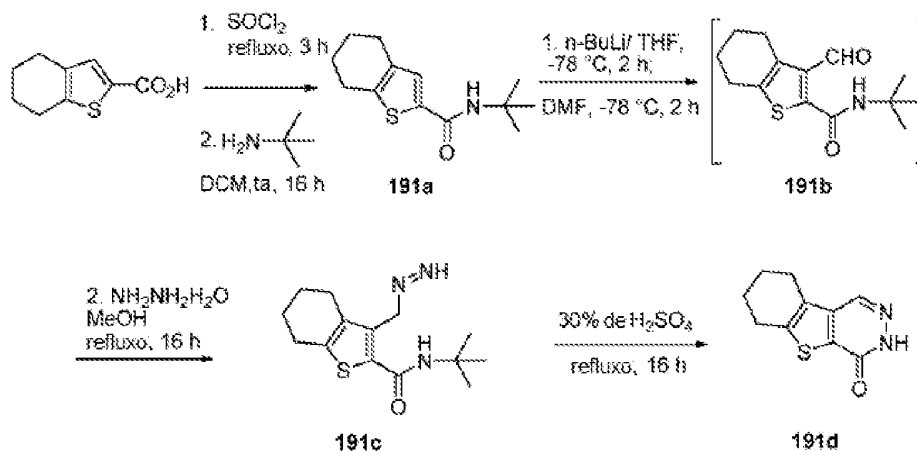
Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 3 h, uma mistura de ácido 4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (500 g, 2,75 mole, 1,0 equiv.) e cloreto de tionilo (655 g, 5,5 mole, 2,0 equiv.). Eliminou-se o excesso de cloreto de tionilo por destilação a pressão reduzida.

Recolheu-se o resíduo em diclorometano (1,0 L) e adicionou-se uma solução de *terc*-butilamina (402 g, 5,5 mole, 2,0 equiv.), em diclorometano (500 mL), mantendo embora a temperatura da mistura abaixo de 10 °C. Agitou-se a solução resultante, a 25 °C, durante 16 h. A maior parte do dissolvente foi eliminada a pressão reduzida. Arrefeceu-se o resíduo no banho de gelo e introduziu-se, lentamente, uma solução 2 M de KOH para ajustar o pH para 11, com agitação. Filtrou-se a suspensão e recolheu-se o sólido, lavou-se, três vezes, com água e secou-se em vácuo, para se obter **191a**, sob a forma de um sólido branco (580 g, 80 %, ao longo de duas etapas). EM: [M+H]<sup>+</sup> 238. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (s, 9H).

Exemplo 191c N-*terc*-Butil-3-(diazetilmetil)-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo-[b]tiofeno-2-carboxamida **191c**

A uma solução de **191a** (100 g, 0,42 mole, 1,0 equiv.), em THF (500 mL), adicionou-se, lentamente, n-butil-lítio (672 mL, 2,5 M, em THF, 1,68 mole, 4,0 equiv.), a -78 °C, sob proteção de árgon. Agitou-se a mistura, durante 2 h. Adicionou-se N,N-dimetilformamida (306 g, 4,2 mole, 10,0 equiv.) à mistura, enquanto se sustinha a temperatura a -78 °C. Passadas 2,0 h, parou-se a mistura reacional por adição de metanol (500 mL), a -78 °C. Agitou-se, durante 0,50 h, à temperatura ambiente, para se obter **191b**, *in situ*. Depois, adicionou-se hidrato de hidrazina aquoso a 80 % (131 g, 2,1 mole) e fez-se o refluxo da mistura, a 65 °C, durante a noite. Eliminou-se o dissolvente orgânico a pressão reduzida. Filtrou-se o resíduo e lavou-se o sólido amarelo resultante com água. Secou-se o sólido em vácuo, para se obter **191c**, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 280.

Exemplo 191d 8-Tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-(9),2(7),3-trien-6-ona **191d**



Fez-se o refluxo, a 105 °C, durante 24 h, de uma mistura de N-*terc*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetra-hidrobencob[*b*]tiofeno-2-carboxamida **191c** (40 g, 144 mmole), em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aquoso a 30 %, 3 L). Depois, filtrou-se e extraiu-se o filtrado com diclorometano (3 x 1 L). Secaram-se os extratos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **191d**, sob a forma de um sólido branco (9,0 g, 31 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 207. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 2,96-2,94 (m, 2H), 2,86-2,84 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 4H).

Exemplo 191e 3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo **191e**

Seguindo o procedimento descrito para o composto **101g** e a partir de 3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo (10,0 g, 50 mmole) e 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmole), obteve-se **191e**, sob a forma de um sólido amarelo (8,05 g, 50 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 323.

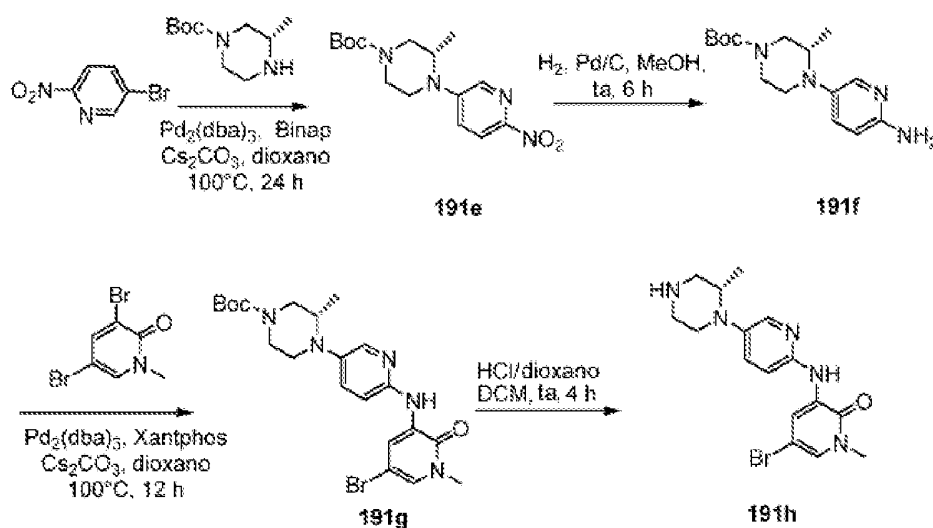
Exemplo 191f 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **191f**

Seguindo o procedimento descrito para o composto **101h** e a partir de 3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **191e** (5,8 g, 18 mmole), obteve-se **191f**, sob a forma de um sólido castanho (4,9 g, 93 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  293.

Exemplo 191g 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **191g**

Seguindo o procedimento descrito para o composto **101i** e a partir de 3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (3S)-terc-butilo **191e** (4,0 g, 13,7 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmole), obteve-se **191g**, sob a forma de um sólido amarelo (5,4 g, 83 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  478.

Exemplo 191h (3S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **191h**



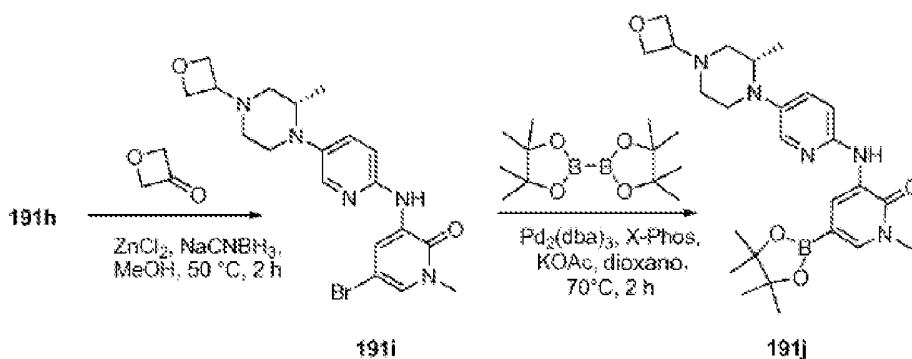


Seguindo o procedimento descrito para o composto **101j** e a partir de 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)-3-metil-piperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo **191g** (3,1 g, 6,5 mmole), obteve-se **191h**, sob a forma de um sólido amarelo (2,3 g, 94 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378.

Exemplo 191i (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191i**

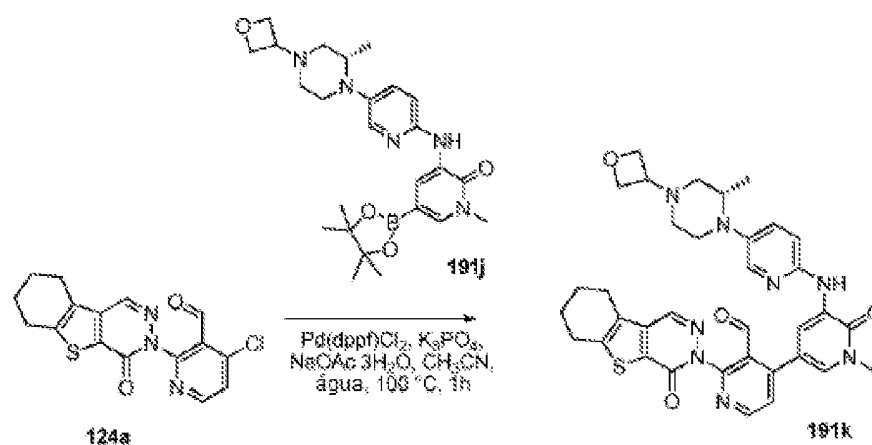
Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **191h** (40,0 g, 106 mmole), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (10,0 g, 159 mmole) e cloreto de zinco (21,3 g, 159 mmole), em metanol (700 mL). Adicionou-se água à mistura (100 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (200 mL x 3). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **191i** (35 g, 73 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 434.

Exemplo 191j (3*S*)-1-Metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **191i** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmole), X-phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmole), acetato de potássio (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1 (80 mL), para se obter **191j**, sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, 90 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  482.

Exemplo 191k 4-[1-Metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diaza-triciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **191k**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com (*S*)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona

**191j** (168 mg, 0,35 mmole), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (121 mg, 0,35 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148 mg, 0,70 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paládio(II) (13 mg, 0,0175 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (95 mg, 0,70 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção com N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou que a conversão estava completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **191k** (118 mg, 51 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 665.

Exemplo 191 5-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191**

A uma solução de 4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]-trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **191k** (118 mg, 0,18 mmole), em metanol/diclorometano (10/10 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (21 mg, 0,54 mmole) à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante

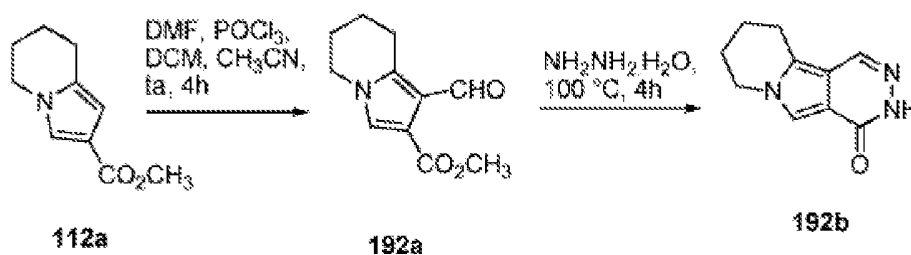
1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (20 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (20 mL x 3). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **191** (71 mg, 60 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,86-4,85 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,99 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 2H), 2,21-2,20 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplo 192a 1-Formil-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **192a**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com azoto e carregou-se com dicloroetano anidro (10 mL) e DMF anidro (0,7 mL, 9,0 mmole). Arrefeceu-se a mistura reacional para 0 °C e adicionou-se oxicloreto fosforoso (0,7 mL, 7,3 mmole), durante um período de 2 min, enquanto se mantinha a temperatura da mistura reacional entre 0 °C e 10 °C. Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de 5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **112a** (1,0 g, 5,6 mmole), em acetonitrilo (10 mL) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante mais 3 horas. Após este tempo, concentrou-se o dissolvente a pressão

reduzida e recolheu-se o resíduo oleoso com NaHCO<sub>3</sub> aquoso, saturado (20 mL). Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 70 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (20 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:1, para se obter **192a**, sob a forma de um sólido branco (406 mg, 33 %). EM: (M+H)<sup>+</sup> 208,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H).

Exemplo 192b 7,8,9,10-Tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-4(3H)-ona **192b**

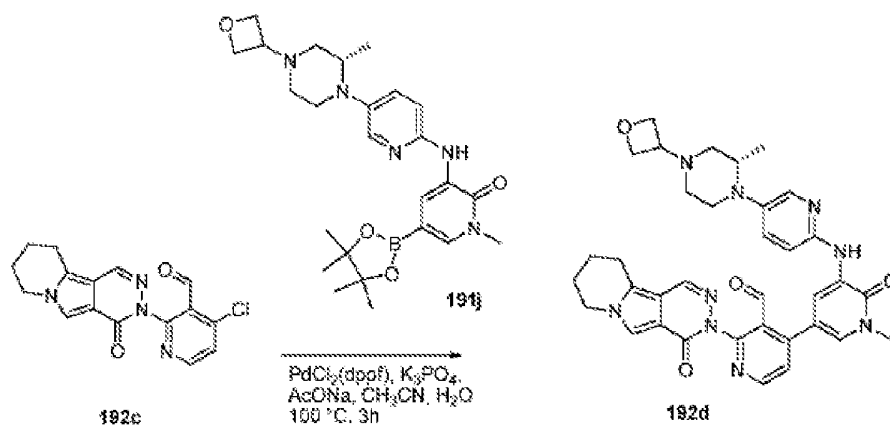


Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com hidróxido de hidrazínio (20 mL), 1-formil-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **192a** (2,5 g, 12,0 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 4 horas. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se, para se obter **192b**, sob a forma de um sólido amarelo (1,9 g, 83 %). EM: (M+H)<sup>+</sup> 190,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,98-1,93 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Exemplo 192c 4-Cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), carbonato de potássio (1,5 g, 10,6 mmole), 7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-4(3H)-ona **192b** (1,0 g, 5,3 mmole) e 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (3,5 g, 15,9 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se brometo de cobre(I) (75,0 mg, 0,53 mmole) e sarcosina (47,0 mg, 0,53 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional, a 95 °C, durante 12 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre cloreto de metileno (60 mL) e água (40 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com cloreto de metileno (3 x 70 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 10:1, para se obter **192c**, sob a forma de um sólido castanho (521 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 329,2.

Exemplo 192d (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazina-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldeído **192d**



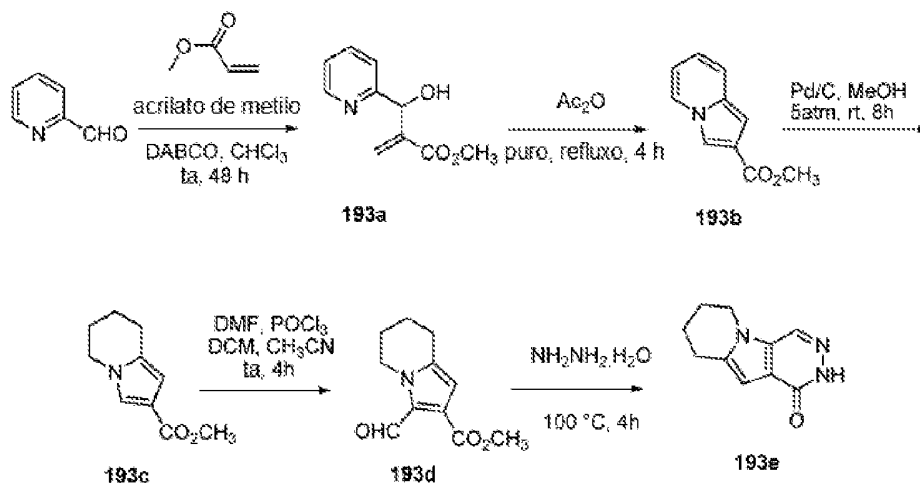
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (196 mg, 0,60 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (290 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (320 mg, 1,2 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg, 0,060 mmole), acetonitrilo (25 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a  $100^\circ\text{C}$ , durante 3 horas, sob proteção de  $\text{N}_2$ . Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **192d** (173 mg, 44 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  648,4.

Exemplo 192 3-[3-(Hidroxi-metil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]-indolizina-4-ona **192**

A uma solução de **192d** (160 mg, 0,25 mmole), em MeOH (20 mL), adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (28 mg, 0,75 mmole). Agitou-se a

mistura, a 20 °C, durante 2 h e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **192** (97 mg, 60 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  650,4. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 193a 2-(Hidroxi (piridin-2-il)metil)acrilato de metilo **193a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com clorofórmio (100 mL), picolinaldeído (10,7 g, 0,10 mole), acrilato de metilo (8,60 g, 0,10 mole) e 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (0,560 g, 5,00 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 48 h. Após este tempo, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida e



purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **193a**, sob a forma de um óleo amarelo escuro (11,6 g, 60 %). EM-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 194,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).

Exemplo 193b Indolizino-2-carboxilato de metilo **193b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com anidrido acético (80 mL) e **193a** (6,68 g, 34,6 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, em atmosfera de azoto, durante 4 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, verteu-se numa mistura de gelo (100 g) e bicarbonato de sódio aquoso, saturado (200 mL) e agitou-se, durante 1 h. Neutralizou-se a solução resultante com bicarbonato de sódio aquoso, saturado e extraiu-se com cloreto de metileno (3 x 200 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 10:1, para se obter **193b**, sob a forma de um sólido branco (2,1 g, 35 %). EM-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 176,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

Exemplo 193c 5,6,7,8-Tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **193c**

Purgou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com azoto e carregou-se com **193b** (2,0 g, 11,4 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 200 mg) e metanol (50 mL). Despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à pressão de 5 atm de hidrogénio, à temperatura ambiente, durante 8 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **193c**, sob a forma de um sólido branco (1,1 g, 81 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  180,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,25 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,93 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H).

Exemplo 193d 3-Formil-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **193d**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com azoto e carregou-se com dicloroetano anidro (20 mL) e DMF anidro (0,70 mL, 9,0 mmole). Adicionou-se, a 0 °C, oxicloreto fosforoso (0,70 mL, 7,3 mmole) à mistura, durante um período de 2 min, enquanto se mantinha a temperatura da mistura reacional entre 0 °C e 10 °C. Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se uma solução de **193c** (1,0 g, 5,6 mmole), em acetonitrilo (10 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Após este tempo, concentrou-se a pressão reduzida. Recolheu-se o resíduo oleoso com NaHCO<sub>3</sub> aquoso, saturado (20 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas

combinadas com água (50 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:5, para se obter **193d**, sob a forma de um sólido branco (703 mg, 58 %). EM-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 208,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H).

Exemplo 193e 6,7,8,9-Tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizina-1(2H)-ona **193e**

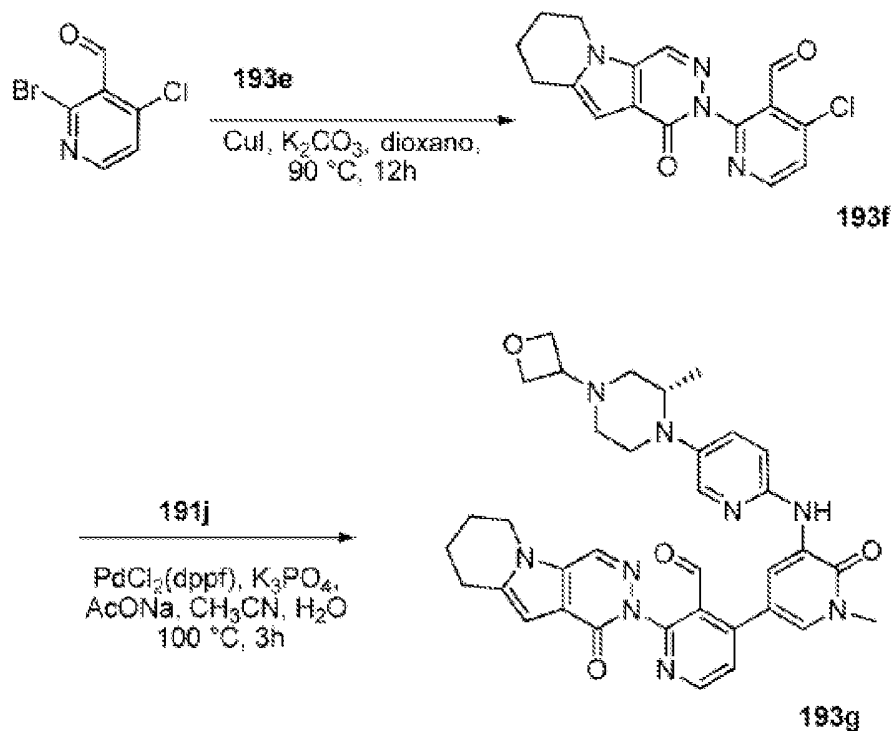
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **193d** (600 mg, 2,9 mmole) e hidrato de hidrazina (20 mL). Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 4 horas. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se, para se obter **193e**, sob a forma de um sólido amarelo (413 mg, 75 %). EM-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 190,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Exemplo 193f 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldeído **193f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), **193e** (800 mg, 3,6 mmole), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (2,8 g, 12,6 mmole) e carbonato de potássio (1,2 g, 8,4 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se iodeto de cobre (I) (800 mg, 4,2 mmole) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (1,0 g, 4,2 mmole) e aqueceu-se a

mistura reacional, a 90 °C, durante 12 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre cloreto de metileno (60 mL) e água (40 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com cloreto de metileno (3 x 40 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:1, para se obter **193f** sob a forma de um sólido castanho (513 mg, rendimento de 37 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  329,1.

Exemplo 193g (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidro-piridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **193g**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **193f** (200 mg, 0,61 mmole), **191j** (293 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmole), PdCl<sub>2</sub> (dppf) (50 mg, 0,060 mmole), acetonitrilo (25 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 25:1, para se obter **193g** (206 mg, 53 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 648,3.

Exemplo 193 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]-indolizin-1-ona **193**

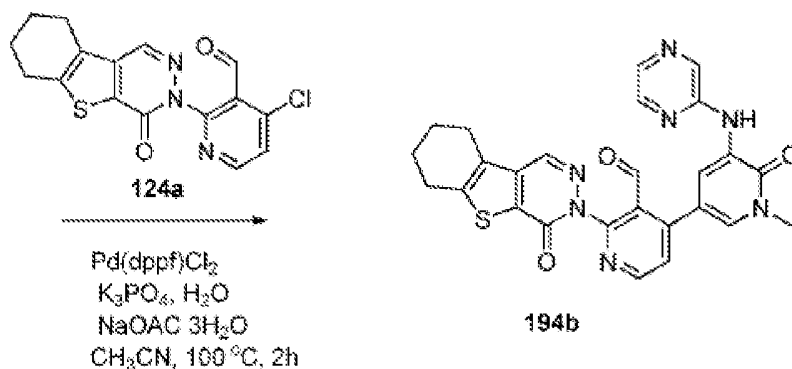
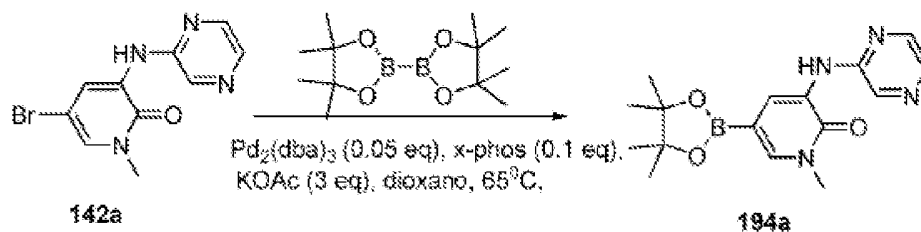
A uma solução de **193g** (180 mg, 0,28 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (32 mg, 0,84 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h e parou-se a mistura reacional com água. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **193** (140 mg, 78 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,72 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41-3,77 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H),

2,06-2,0 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 194a 1-Metil-3-(pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **194a**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (600 mg, 2,0 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (2,54 g, 10 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (100 mg, 0,10 mmole), X-phos (100 mg, 0,20 mmole), acetato de potássio (600 mg, 6,0 mmole) e dioxano (80 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **194a**, sob a forma de um sólido amarelo (produto impuro) (1,0 g, pureza por CL/EM: 70 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  329,4.

Exemplo 194b 4-{1-Metil-6-oxo-5-[(pirazin-2-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **194b**

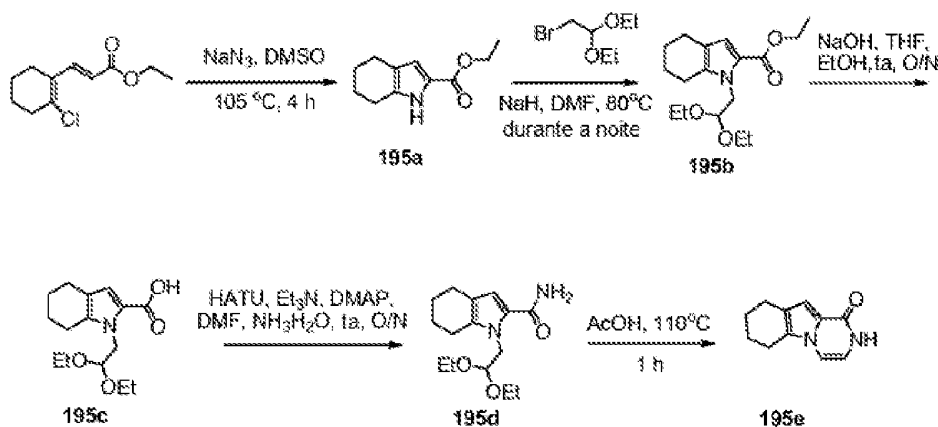


Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (345 mg, 1,0 mmole), **194a** (659 mg, 2,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (450 mg, 2,0 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (300 mg, 2,0 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (40 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **194b** (250 mg, 49 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3.

Exemplo 194 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **194**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **194b** (200 mg, 0,4 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (48 mg, 1,2 mmole), em metanol (20 mL). Parou-se a mistura reacional com água (5 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **194** (60 mg, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4,44-4,37 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 4H).

Exemplo 195a 4,5,6,7-Tetra-hidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195a**



A uma mistura de 3-(2-clorociclohex-1-enil)acrilato de etilo (21,4 g, 100 mmole), em DMSO (100 mL), adicionou-se azida de sódio (9,75 g, 150 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 105 °C, durante 4 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, verteu-se a mistura em água gelada. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração, para se obter **195a** (18,0 g, 93,3 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 194.



Exemplo 195b 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo **195b**

A uma suspensão de NaH (1,44 g, 60,2 mmole), em N,N-dimetilformamida (DMF) (30 mL), adicionou-se, lentamente, **195a** (5,80 g, 30,1 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, seguido da adição de 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,9 g, 60,2 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 70 °C, durante 30 h e parou-se a mistura reacional com água (100 mL). Depois, extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 100 mL). Concentraram-se as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 40:1, para se obter **195b** (4,7 g, 51 %). EM-ESI: [M-EtOH+H]<sup>+</sup> 264. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,65 (s, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,27-3,26 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,73-1,71 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Exemplo 195c Ácido 1-(2,2-dietoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-carboxílico **195c**

A uma mistura de **195b** (4,7 g, 15,2 mmole), num dissolvente misto de etanol (20 mL), tetra-hidrofurano (20 mL) e água (30 mL), adicionou-se hidróxido de sódio (3,0 g, 75,0 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 75 °C, durante dois dias e concentrou-se a pressão reduzida. Fez-se uma suspensão do resíduo em água e neutralizou-se com uma solução aquosa diluída de ácido cítrico. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 100 mL) e concentraram-se as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida, para se obter **195c** (3,32 g, 78 %). EM-ESI: [M-EtOH+H]<sup>+</sup> 236.

Exemplo 195d 1-(2,2-Dietoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indol-2-carboxamida **195d**

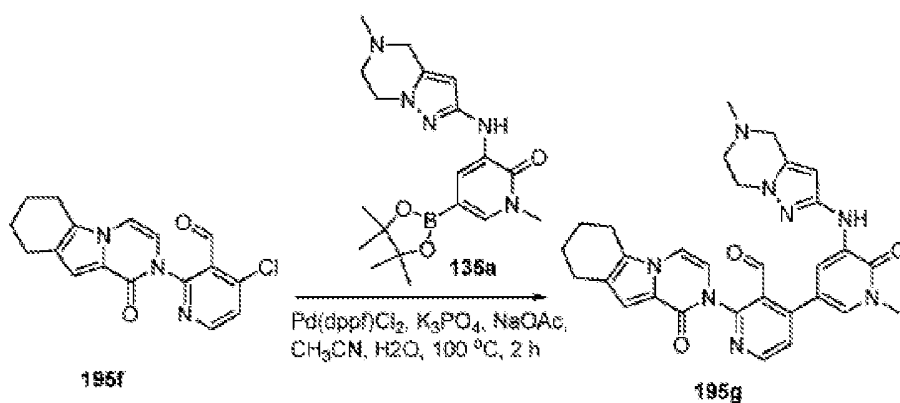
A uma mistura de **195c** (2,8 g, 10,0 mmole), em N,N-dimetilformamida (30 mL), adicionou-se hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) (5,7 g, 15,0 mmole), Et<sub>3</sub>N (1,5 g, 15,0 mmole) e DMAP (128 mg, 1,0 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se hidróxido de amônio saturado (30 mL) e agitou-se a mistura resultante, durante 2 h. Depois, diluiu-se com água (100 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 100 mL). Concentraram-se as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 6:1 a 3:1), para se obter **195d** (2,7 g, 96 %). EM-ESI: [M-EtOH+H]<sup>+</sup> 235. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 7,35 (s largo, 1H), 6,70 (bs, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,57 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Exemplo 195e 6,7,8,9-Tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195e**

Aqueceu-se, a 110 °C, durante 2 h, uma mistura de **195d** (2,7 g, 9,6 mmole) e ácido acético (10 mL). Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e neutralizou-se com uma solução aquosa de carbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 30 mL). Concentraram-se as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida, para se obter **195e**, sob a forma de um sólido amarelo (1,6 g, 88 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 189,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,28 (s, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (pt, J = 5,5 Hz, 1H),

2,66 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,57 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,83-1,82 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 2H).

Exemplo 195f 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **195f**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (503 mg, 2,28 mmole), **195e** (142 mg, 0,76 mmole), carbonato de césio (490 mg, 1,5 mmole), CuI (143 mg, 0,76 mmole) e 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante 10 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com salmoura e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:4, para se obter **195f** (160 mg, 65 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  328.

Exemplo 195g 2-(3-(Formil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidro-pirazino-[1,2-a]indol-1(2H)-ona **195g**

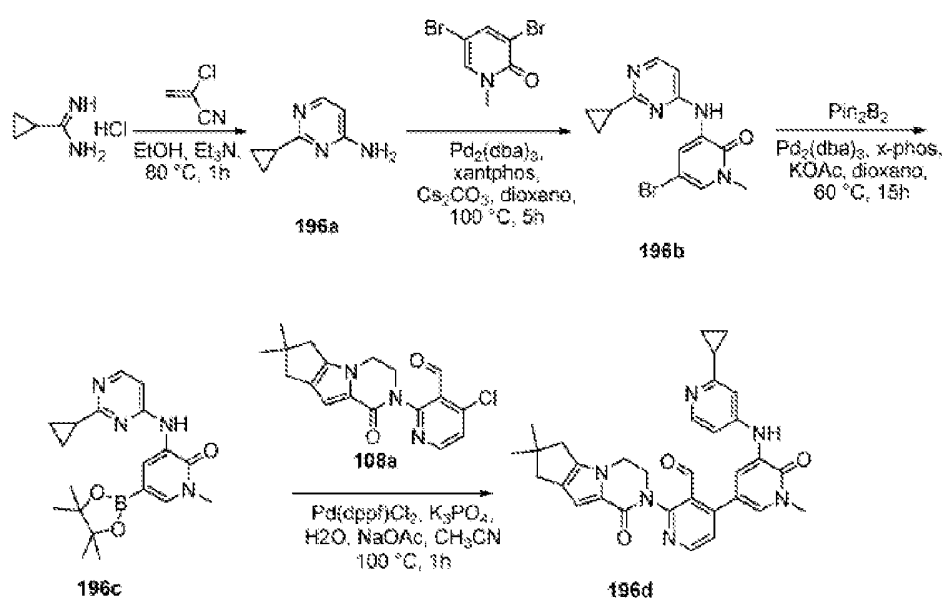
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **195f** (130 mg, 0,40 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (154 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0,040 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **195g**, sob a forma de um sólido amarelo (120 mg, 54 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551,2.

Exemplo 195 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **195**

A uma solução de **195g** (120 mg, 0,22 mmole), em metanol (5 mL), a 0 °C, adicionou-se boro-hidreto de sódio (25 mg, 0,66 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Depois, parou-se a mistura reacional com água (1,0 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **195** (70 mg, 58 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 553,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H).

Exemplo 196a 2-Ciclopropilpirimidin-4-amina **196a**



Dissolveu-se cloridrato de ciclopropilcarbamidina (1,0 g, 8,3 mmole), em etanol (25 mL) e trietilamina (1,26 g, 12,5 mmole), seguida pela adição de 2-cloroacrilonitrilo (870 mg, 10 mmole). Fez-se o refluxo da solução amarela alaranjada resultante, durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, para se obter **196a** (300 mg, 27 %), sob a forma de um sólido castanho claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 136.

Exemplo 196b 5-Bromo-3-(2-ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **196b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **196a** (300 mg, 2,22 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (593 mg, 2,22 mmole) e carbonato de céσιο (1,45 g, 4,44 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (127 mg, 0,22 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (100 mg, 0,11 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 50 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e lavou-se o resíduo com acetonitrilo (5 mL), para se obter **196b** (420 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  321.

Exemplo 196c 3-(2-Ciclopropilpirimidin-4-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **196c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **196b** (380 mg, 1,2 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,5 g, 5,9 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55 mg, 0,060 mmole), X-phos (57 mg, 0,060 mmole), acetato de potássio (350 mg, 3,6 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 60 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **196c** (410 mg, 94 %), sob a forma de

um sólido amarelo, que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  369.

Exemplo 196d 4-{5-[(2-Ciclopropilpiridin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **196d**

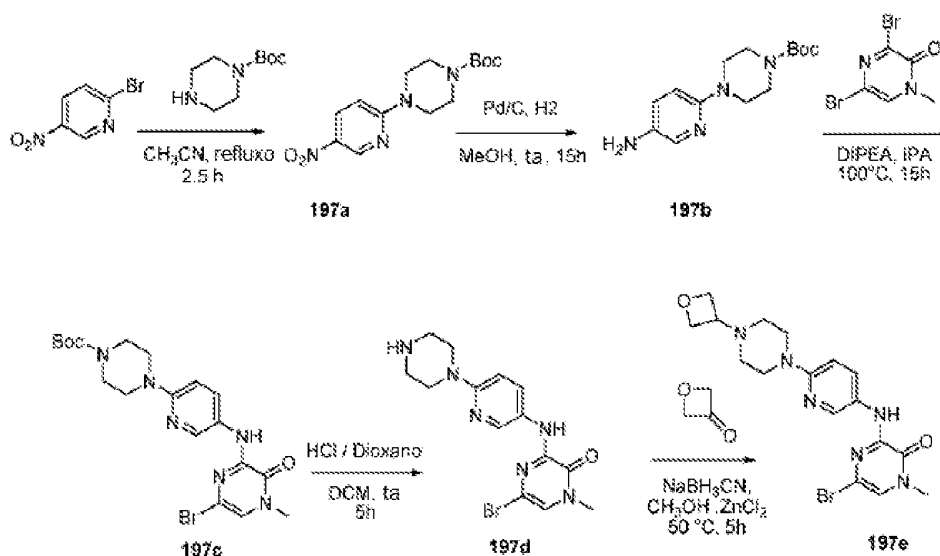
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **196c** (258 mg, 0,70 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (240 mg, 0,70 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (297 mg, 1,4 mmole), acetato de sódio (190 mg, 1,4 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (29 mg, 0,035 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da reação por CL/EM mostrou que a conversão estava completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com diclorometano (20 mL) e água (20 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **196d** (220 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  549.

Exemplo 196 3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **196**

A uma solução de **196d** (200 mg, 0,36 mmole), em metanol/diclorometano (5/5 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (42 mg, 1,1 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Concentrou-se a mistura a pressão reduzida e adicionou-se água (10 mL) ao resíduo. Depois, extraiu-se com diclorometano (20 mL x 3). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa, para se obter **196** (135 mg, 68 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,31 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,58 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,16-1,13 (m, 1H), 1,06-0,95 (m, 3H).



Exemplo 197a 4-(5-Nitropiridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo **197a**



Agitou-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h, uma mistura de 2-bromo-5-nitropiridina (5,0 g, 24,6 mmole), piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,8 g, 74,2 mmole), acetonitrilo (150 mL). Após a reação estar completa, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter **197a**, sob a forma de um sólido amarelo (4,1 g, 54 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  309.

Exemplo 197b 4-(5-Aminopiridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo **197b**

Purgou-se com azoto um frasco de 250 mL, de fundo redond e carregou-se com **197a** (4,0 g, 13,0 mmole), paládio em carvão a 10 % (10 % de humidade, 500 mg) e metanol (130 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se à temperatura ambiente, durante 15 h. Depois, despejou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão

reduzida, para se obter **197b** (3,3 g, 91 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  279.

Exemplo 197c 4-(5-(6-Bromo-4-metil-3-oxo-3,4-di-hidropirazin-2-ilamino)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **197c**

Agitou-se, a 100 °C, durante 15 h, uma mistura de **197b** (500 mg, 1,8 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (530 mg, 2,0 mmole), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 mL, 0,90 mmole) e propan-2-ol (20 mL). Após a reação estar completa, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter **197c**, sob a forma de um sólido castanho (375 mg, 45 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  465.

Exemplo 197d 5-Bromo-1-metil-3-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-pirazin-2(1H)-ona **197d**

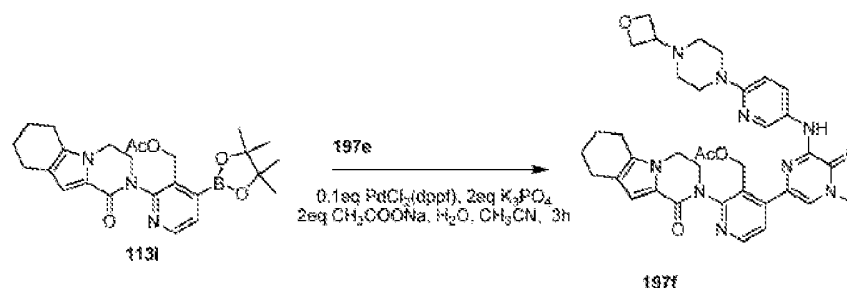
A uma solução de **197c** (500 mg, 1,08 mmole), em diclorometano (10 mL), adicionou-se HCl/dioxano 4,0 M (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 5 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **197d** (358 mg, 91 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  365.

Exemplo 197e 5-Bromo-1-metil-3-(6-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **197e**

Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **197d** (0,75 g, 2,1 mmole), oxetan-3-ona (0,24 mL, 4,2 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (0,32 g, 5,1 mmole) e cloreto de zinco/éter de dietilo (5,1 mL, 5,1 mmole), em metanol (30 mL). Eliminou-se o sólido por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna

de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 10:1, para se obter **197e** (550 mg, 64 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  421.

Exemplo 197f Acetato de (4-(4-metil-6-(6-(4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-3-ilamino)-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-3-il)metilo **197f**

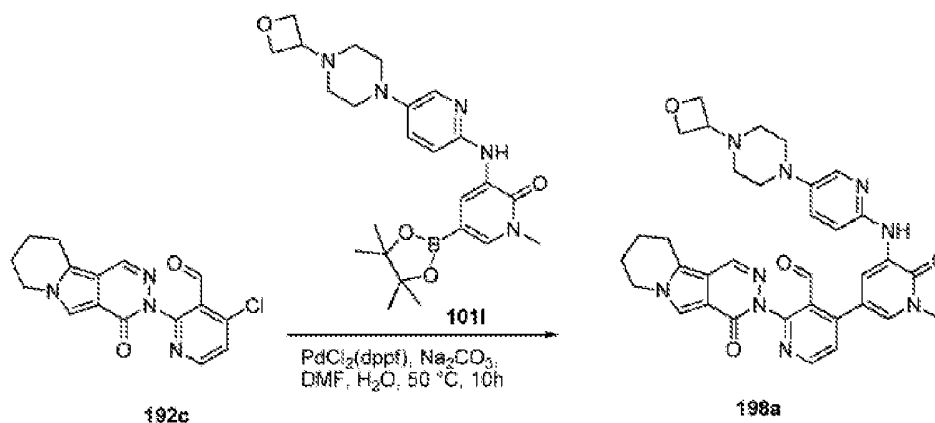


Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **197e** (200 mg, 0,48 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (364 mg, 0,95 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 mg, 0,049 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (250 mg, 0,95 mmole), acetato de sódio (80 mg, 0,95 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **197f**, sob a forma de um sólido vermelho (230 mg, 70 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  680.

Exemplo 197 2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **197**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **197f** (200 mg, 0,30 mmole) e hidróxido de lítio (70 mg, 3,0 mmole), em THF (9 mL), *i*-propanol (6 mL) e água (1 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (2 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **197** (59 mg, 30 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  638. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1 H), 8,70 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,48-4,42 (m, 3H), 4,26-4,08 (m, 3H), 3,86 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, sobreposição, 5H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,46-2,47 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 4H).

Exemplo 198a 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)-nicotinaldeído **198a**



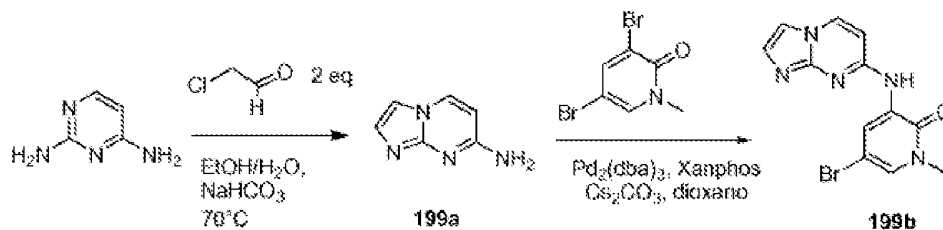
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(4-oxo-

7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizino-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (118 mg, 0,36 mmole), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazino-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (171 mg, 0,36 mmole), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg, 0,72 mmole), Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (30 mg, 0,036 mmole), DMF (10 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 50 °C, durante 10 horas, sob proteção de N<sub>2</sub>. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **198a** (93 mg, 40 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 634,3.

Exemplo 198 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)piperazino-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizino-4-ona **198**

A uma solução de **198a** (80 mg, 0,13 mmole), em metanol (4 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0,39 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **198** (38 mg, 43 %), sob a forma de um sólido esbranquiçado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 636,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 4,67 (bs, 1H), 4,55 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,33-4,31 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 6H), 2,39-2,37 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Exemplo 199a Imidazo[1,2-a]pirimidin-7-amina **199a**



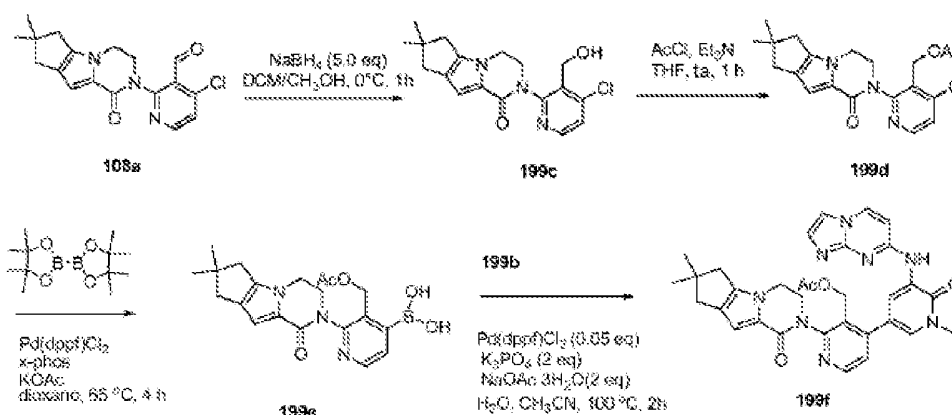
A uma solução de pirimidino-2,4-diamina (3,0 g, 0,027 mole), em etanol (90 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso (2 M, 20 mL), adicionou-se 2-cloroacetaldeído (4,3 g, 0,055 mole). Agitou-se a mistura, a 70 °C, durante a noite. A CCF mostrou que o material inicial tinha desaparecido. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 30 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:5, para se obter **199a**, sob a forma de um sólido branco (2,2 g, 60 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 135,1.

Exemplo 199b 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **199b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **199a** (2,2 g, 16,4 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,77 g, 32,8 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,5 g, 1,64 mmole), Xantphos (1,88 g, 3,28 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,7 g, 32,8 mmole) e 1,4-dioxano (150 mL). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Depois, aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois de a reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com metanol (60 mL). Os filtrados combinados evaporaram-se a

pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **199b**, sob a forma de um sólido verde claro (1,63 g, 31 %). EM:  $[M+H]^+$  320,1.

Exemplo 199c 10-[4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **199c**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (9,0 g, 26,1 mmole, 1,0 eq.), metanol (50 mL), diclorometano (30 mL) e NaBH<sub>4</sub> (5,95 g, 156,6 mmole, 5,0 eq.), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 1 h. Após a reação estar completa, parou-se a mistura reacional com água e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:4, para se obter **199c**, sob a forma de um sólido branco (7,0 g, 77 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  345,9.

Exemplo 199d Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **199d**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **199c** (7,0 g, 20,2 mmole, 1,0 eq.), trietilamina (4,08 g, 40,4 mmole, 2,0 eq.) e THF (50 mL). Adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de acetilo (2,36 g, 30,3 mmole, 1,5 eq.) à mistura, em THF (20 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante uma hora. Após a reação estar completa, parou-se com água gelada e evaporou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo resultante com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:8, para se obter **199d**, sob a forma de um sólido branco (5,9 g, 76 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 388,3.

Exemplo 199e Ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **199d** (4,5 g, 1,0 eq., 11,6 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (7,38 g, 2,5 eq., 29,0 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (473 mg, 0,05 eq., 0,58 mmole), X-phos (470 mg, 0,1 eq., 1,16 mmole), acetato de potássio (3,41 g, 3,0 eq., 34,8 mmole) e dioxano (100 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida,



para se obter **199e** impuro, sob a forma de um líquido vermelho acastanhado (4,0 g, pureza: 65 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 398,3.

Exemplo 199f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **199f**

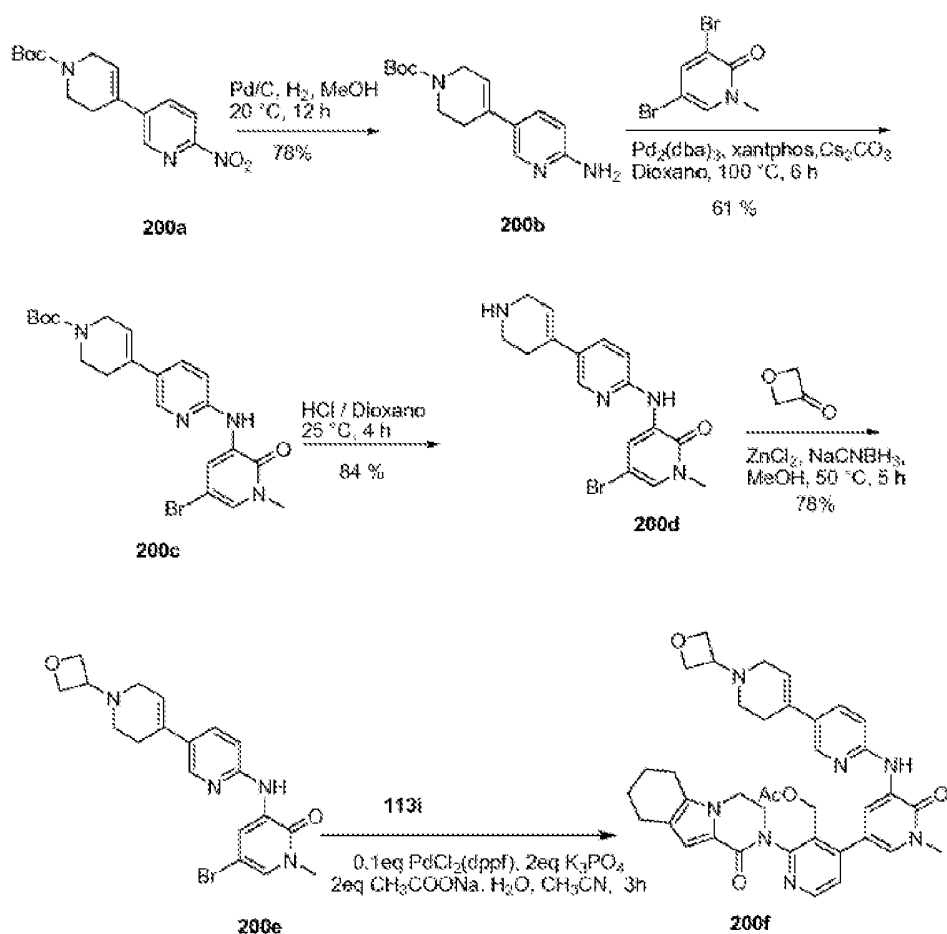
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **199b** (500 mg, 1,5 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1200 mg, 3,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (65 mg, 0,075 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (650 mg, 3,0 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (420 mg, 3,0 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (20 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **199f** (240 mg, 40 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 593,4.

Exemplo 199 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **199**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **199f** (180 mg, 0,30 mmole) e hidróxido de lítio (130 mg, 3,0 mmole), em *i*-propanol/THF (5:3, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água

(3 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa, para se obter **199** (40 mg, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  551,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  9,09 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 200a 4-(6-Nitropiridin-3-il)-5,6-di-hidropiridino-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo **200a**



Despejou-se uma mistura de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,7 mmole), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,7 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (792 mg, 0,97 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (5,2 g, 19,4 mmole) e acetato de sódio (1,59 g, 19,4 mmole), em acetonitrilo (100 mL) e água (5 mL) e depois voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 6 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:5, para se obter **200a**, sob a forma de um sólido amarelo (2,2 g, 74 %).

Exemplo 200b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **200b**

Purgou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com azoto e carregou-se com **200a** (2,5 g, 8,2 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 300 mg) e metanol (80 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se à temperatura ambiente, sob atmosfera de hidrogénio, durante 12 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **200b** (1,8 g, 78 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 278,1.

Exemplo 200c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-5,6-di-hidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um

condensador de refluxo, com **200b** (2,0 g, 7,2 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmole), carbonato de céσιο (4,7 g, 14,4 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 min, adicionou-se Xantphos (418 mg, 0,72 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (661 mg, 0,72 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 6 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (120 mL) e água (60 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 80 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:4, para se obter **200c** (2,0 g, 61 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  463,2.

Exemplo 200d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **200d**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 h, uma mistura de **200c** (1,0 g, 2,3 mmole) e HCl/dioxano 4 M (10 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Alcalinizou-se o resíduo com hidróxido de sódio aquoso e extraiu-se com diclorometano. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água e salmoura, secaram-se com  $Na_2SO_4$  e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **200d** (650 mg, 84 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  363,0.

Exemplo 200e 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona  
**200e**

Agitou-se, a 50 °C, durante 5 horas, uma mistura de **200d** (500 mg, 1,4 mmole), oxetan-3-ona (298 mg, 4,2 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (261 mg, 4,2 mmole) e 1 mole/L de cloreto de zinco, em etoxietano (4 mL, 4,2 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se água (20 mL) à mistura reacional e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (3 x 50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 10:1, para se obter **200e** (450 mg, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 419,1.

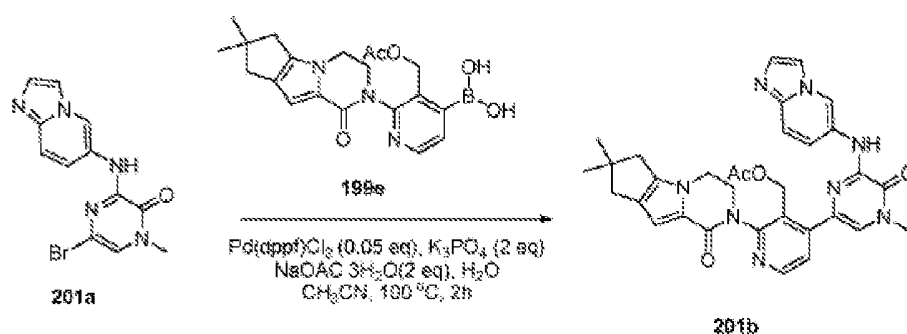
Exemplo 200f Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **200f**

Carregou-se um frasco, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **200e** (300 mg, 0,72 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (414 mg, 1,08 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (57 mg, 0,070 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O (560 mg, 2,16 mmole), acetato de sódio (177 mg, 2,16 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 80 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **200f**, sob a forma de um sólido vermelho (324 mg, 68 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 676,2.

Exemplo 200 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-di-hidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **200**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **200f** (260 mg, 0,39 mmole) e hidróxido de lítio (92,4 mg, 3,85 mmole), em THF (9 mL), isopropanol (6 mL) e água (1 mL). Extraíu-se a mistura, concentrou-se a pressão reduzida e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraíu-se com diclorometano (2 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **200** (53,1 mg, 20 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  634,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,57 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 4,38-4,49 (m, 4H), 4,08-4,26 (m, 3H), 3,86 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, sobreposição, 6 H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H).

Exemplo 201a 5-Bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **201a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,26 g, 10 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmole), Xantphos (289 mg, 0,50 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458 mg, 0,50 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 16 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou pouco material inicial remanescente. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com diclorometano (60 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 60/1 a 30/1), para se obter **201a** (700 mg, 44 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 320.

Exemplo 201b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[6-({imidazo[1,2-a]piridin-6-il}amino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il]piridin-3-il)metilo **201b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **201a** (64 mg, 0,20 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (160 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,012 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,39 mmole), NaOAc·3H<sub>2</sub>O (60 mg, 0,44 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois,

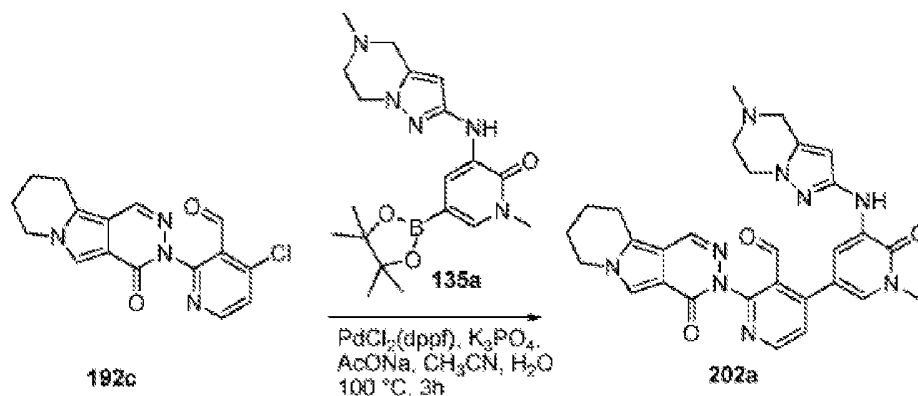
arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **201b** (40 mg, 34 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI:  $[M+H]^+$  593,2.

Exemplo 201 3-[3-(Hidroxi-metil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **201**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **201b** (40 mg, 0,067 mmole) e hidróxido de lítio (25 mg, 0,60 mmole), em *i*-propanol/THF (3:2, 5 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **201** (10 mg, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  551,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 202a 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldeído **202a**





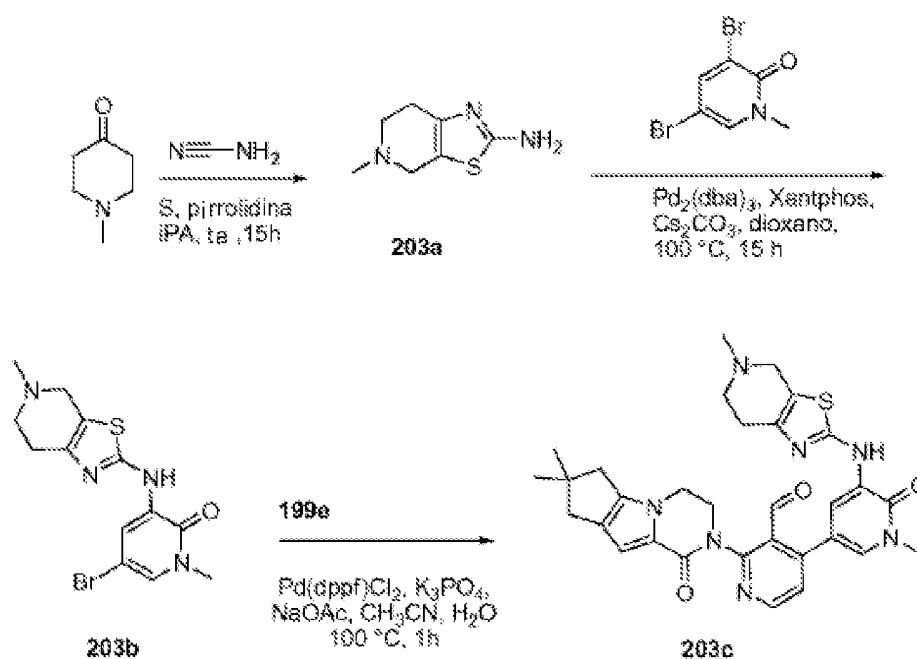
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (200 mg, 0,60 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (320 mg, 1,2 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg, 0,060 mmole), acetonitrilo (25 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 3 horas, sob proteção de  $\text{N}_2$ . Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 25:1, para se obter **202a** (205 mg, 62 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  552,3.

Exemplo 202 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizina-4-ona **202**

A uma solução de **202a** (180 mg, 0,33 mmole), em metanol (25 mL), adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  (37 mg, 0,99 mmole). Agitou-se a mistura, a  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 2 h e parou-se a mistura reacional

com água. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **202** (120 mg, 66 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  554,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H).

Exemplo 203a 5-Metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina **203a**



Aqueceu-se, a 50 °C, uma solução de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmole), em 2-propanol (80 mL). Adicionou-se à solução, sequencialmente, uma solução de cianamida (4,2 g, 100 mmole), em 2-propanol (25 mL) e pó de enxofre (3,2 g, 100 mmole). Depois, adicionou-se uma quantidade catalítica de pirrolidina (1,3 mL), agitou-se a mistura resultante, a 50 °C, durante 2 horas. Deixou-se arrefecer a mistura

reacional para a temperatura ambiente e agitou-se, durante a noite. Depois, arrefeceu-se para 10 °C ou para uma temperatura menor, num banho de água gelada e agitou-se, durante 1 hora, à mesma temperatura. Recolheram-se os cristais precipitados por filtração e lavaram-se com 2-propanol (20 mL). Secaram-se os cristais húmidos em vácuo, para se obter **203a** (10 g, 59 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 170. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,70 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,61 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

Exemplo 203b 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b**

Seguindo os procedimentos descritos para **191g** e a partir de **203a** (4,0 g, 23,5 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 17,8 mmole), originou **203b**, sob a forma de um sólido amarelo (2,8 g, 44 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 357.

Exemplo 203c 10-[3-(Acetoximetil)-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **203c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **203b** (178 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaládio(II) (21 mg, 0,025 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a

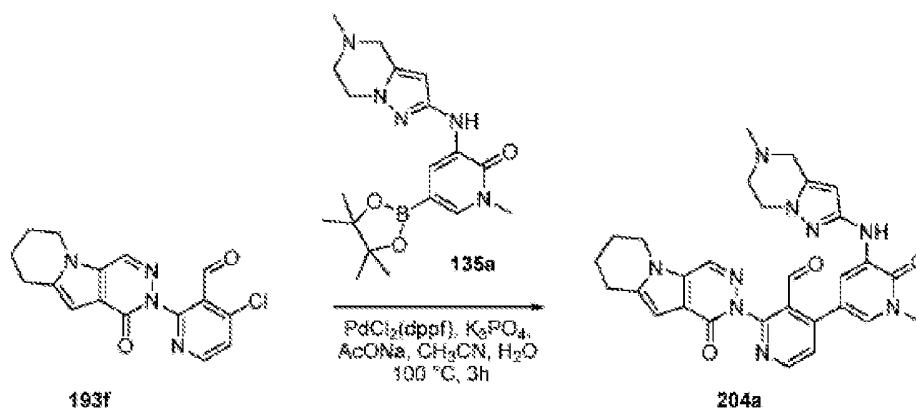
conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com diclorometano (20 mL) e água (10 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (2 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **203c** (135 mg, 43 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 584.

Exemplo 203 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **203**

A uma solução de **203c** (140 g, 0,22 mmole), em THF/*i*-propanol/água (5/2/2 mL), adicionou-se LiOH (54 mg, 2,2 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 1 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, concentrou-se a mistura a pressão reduzida e diluiu-se com água (3 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa, para se obter **203** (85 mg, 66 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 586. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,52 (bs, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s,

2H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 204a 4-(1-Metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldeído **204a**

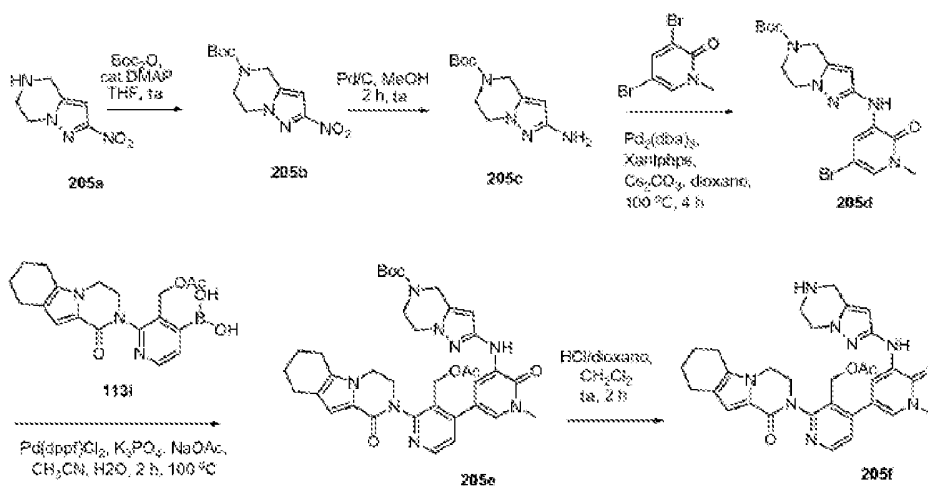


Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldeído **193f** (200 mg, 0,60 mmole), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (320 mg, 1,2 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (50 mg, 0,060 mmole), acetonitrilo (25 mL) e água (1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, aqueceu-se a mistura, a  $100^\circ\text{C}$ , durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **204a** (185 mg, 55 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  552,3.

**Exemplo 204** 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona **204**

A uma solução de **204a** (160 mg, 0,29 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (33,0 mg, 0,87 mmole). Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 2 h e parou-se a mistura reacional com água. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **204** (120 mg, 75 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 554,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,27-4,25 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

**Exemplo 205a** 2-Nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **125c**

(3,0 g, 9,64 mmole), em THF (35 mL) e amónia aquosa (135 mL, 25-28 %). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 72 h, em atmosfera de azoto. Depois, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo resultante entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com carbonato de potássio a 10 % (2 x 100 mL) e salmoura (200 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **205a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,23 g, 76 %). EM:  $[M+H]^+$  169.

Exemplo 205b 2-Nitro-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205b**

A uma solução de **205a** (504 mg, 3,0 mmole), em THF (20 mL), adicionou-se  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (785 mg, 3,60 mmole) e DMAP (74 mg, 0,60 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **205b**, sob a forma de um sólido branco (750 mg, 80 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  269,3.

Exemplo 205c 2-Amino-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205c**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **205b** (0,75 g, 2,80 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 280 mg) e metanol (30 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura

ambiente, durante 2 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **205c** (524 mg, 79 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 239,1.

Exemplo 205d 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205d**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **205c** (524 mg, 2,2 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (201 mg, 0,22 mmole), Xantphos (254 mg, 0,44 mmole), carbonato de céσιο (1434 mg, 4,4 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 4 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **205d** (600 mg, 70 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 424,2.

Exemplo 205e 2-(5-(3-(Acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **205e**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **205d** (213 mg, 0,50 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (192 mg,



0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **205e** (280 mg, 82 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 683,3.

Exemplo 205f Acetato de (4-(1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2-(1H)-il)piridin-3-il)metilo **205f**

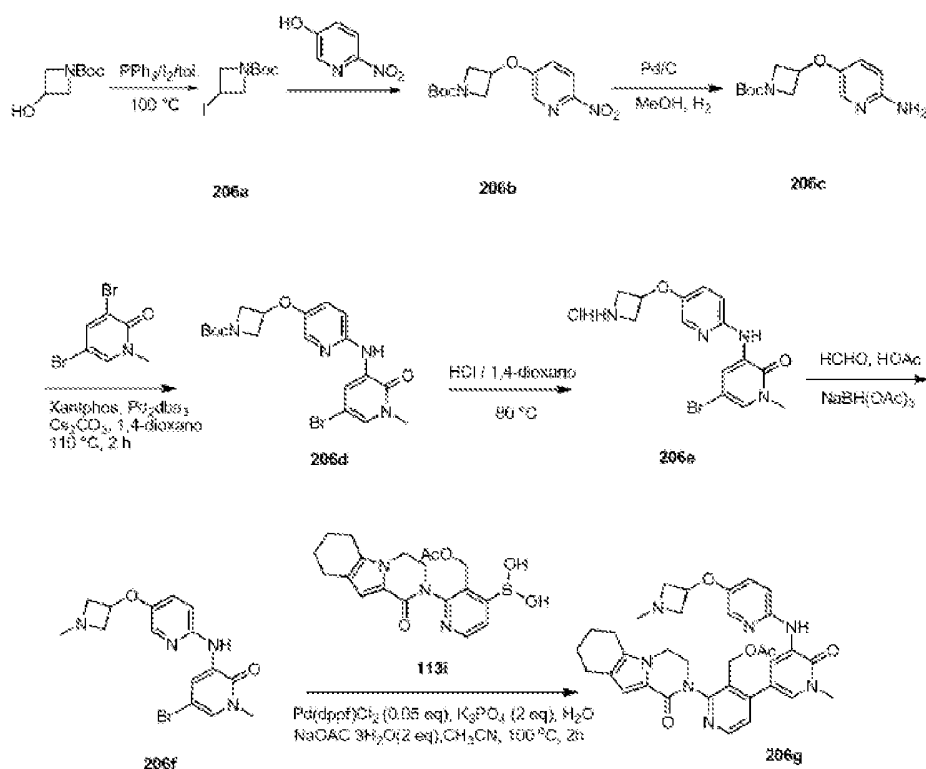
Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de **205e** (280 mg, 0,41 mmole), HCl/dioxano 4,0 M (4 mL) e diclorometano (4 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **205f**, sob a forma de um sólido amarelo (165 mg, 66 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583,3.

Exemplo 205 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **205**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **205f** (165 mg, 0,28 mmole) e hidróxido de lítio (67 mg, 2,80 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR

preparativa de fase inversa, para se obter **205** (70 mg, 46 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  541,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16-3,99 (m, 6H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,30 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 3H).

Exemplo 206a 3-Iodoazetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo  
**206a**



Tratou-se uma solução de 3-hidroxiazetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,5 g, 0,020 mole), em tolueno (200 mL), com imidazol (4,08 g, 0,060 mole), trifenilfosfina (0,60 g, 0,040 mole) e iodo (7,62 g, 0,030 mole). Aqueceu-se a mistura, a  $100^\circ C$ , durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e verteu-se numa solução de  $NaHCO_3$  saturado (30 mL). Destruuiu-se o excesso de trifenilfosfina

por adição de iodo até a coloração de iodo persistir na camada orgânica. Lavou-se a mistura com uma solução de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 5 %, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, para se obter **206a** (5,31 g, 93 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284.

Exemplo 206b 3-(6-Nitropiridin-3-iloxi)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **206b**

Aqueceu-se, a 125 °C, num tubo selado, durante a noite, uma mistura de **206a** (2,24 g, 7,9 mmole), 6-nitropiridin-3-ol (1,0 g, 7,2 mmole) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 g, 7,9 mmole), em DMF (8 mL). Filtrou-se o sólido e lavou-se com acetato de etilo (2 x 20 mL). Os filtrados combinados evaporaram-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, para se obter **206b** (1,25 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 296.

Exemplo 206c 3-(6-Aminopiridin-3-iloxi)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **206c**

Purgou-se com azoto um frasco de 100 mL, de hidrogenação de Parr, e carregou-se com **206b** (1,07 g, 3,6 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 0,30 g) e metanol (60 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso, a uma pressão de 25 psi e agitou-se, durante 2 h, num aparelho de hidrogenação de Parr. Depois, despejou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **206c** (0,95 g, 99 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 266.

Exemplo 206d 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridin-3-iloxi)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **206d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **206c** (950 mg, 3,6 mmole), Xantphos (125 mg, 0,29 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (260 mg, 0,29 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 7,2 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Depois, aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois de a reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se com metanol (100 mL). Os filtrados combinados evaporaram-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, para se obter **206d** (1,46 g, 90 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 451.

Exemplo 206e Cloridrato de 3-(5-(azetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **206e**

Aqueceu-se, a 80 °C, durante 1 h, uma mistura de **206d** (1,46 g, 3,2 mmole) e HCl/1,4-dioxano (3,2 mL, 4 M, 12,8 mmole), em metanol (20 mL). Depois, concentrou-se a mistura a pressão reduzida, para se obter **206e** (1,24 g, 99 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 351.

Exemplo 206f 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **206f**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 h, uma mistura de **206e** (1,24 g, 3,2 mmole), solução aquosa de formaldeído a 37 % (15 mL), ácido acético (1 mL) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,36 g, 6,4 mmole), em metanol (10 mL). O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de sódio e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de

fase inversa, para se obter **206f** (940 mg, 80 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 365.

Exemplo 206g Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridín-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-piridín-3-il)metilo **206g**

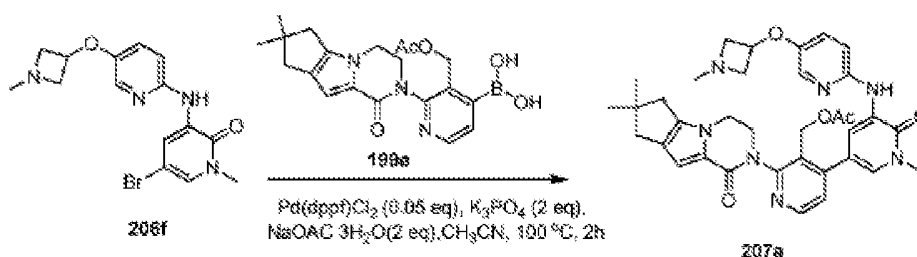
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **206f** (108 mg, 0,30 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridín-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,015 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (135 mg, 0,60 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (90 mg, 0,60 mmole), em acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **206g** (90 mg, 52 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 624,2.

Exemplo 206 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **206**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **206g** (93,6 mg, 0,15 mmole) e hidróxido de lítio (65 mg, 1,5 mmole), em THF/*i*-propanol (5:3, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se com água (3 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a

pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **206** (35 mg, 42 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  582,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CHCl_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,77 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25-3,24 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H).

Exemplo 207a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(1-metilazetidín-3-il)oxi]piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **207a**



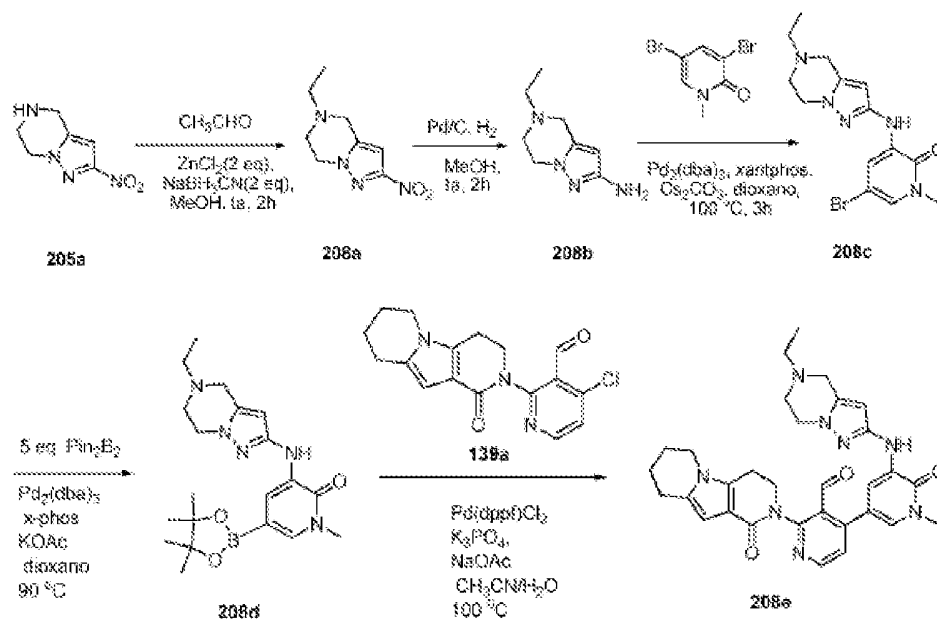
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **206f** (108 mg, 0,40 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmole),  $Pd(dppf)Cl_2$  (20 mg, 0,02 mmole),  $K_3PO_4$  (180 mg, 0,80 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (120 mg, 0,80 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com  $N_2$ . Aqueceu-se a mistura reacional, a  $100^\circ C$ , durante 2 h. Depois,

arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 10:1, para se obter **207a** (100 mg, 45 %), sob a forma de um sólido castanho amarelado. CL/EM-ESI:  $[M+H]^+$  638,4.

Exemplo 207 3-[3-(Hidroxi-metil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-azetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrólo-[3,5-b]pirazín-4-ona **207**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **207a** (90 mg, 0,15 mmole) e hidróxido de lítio (65 mg, 1,5 mmole), em THF/*i*-propanol (5:3, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **207** (30 mg, 38 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM:  $[M+H]^+$  596,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,77 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 2H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,16 (m, 2H), 2,58 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 208a 5-Etil-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-  
[1,5-a]pirazina **208a**



Carregou-se um frasco de 150 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com metanol (60 mL), 2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (1,5 g, 8,9 mmole),  $\text{ZnCl}_2$  (2,43 g, 17,8 mmole), acetaldeído (784 mg, 17,8 mmole) e  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1,12 g, 17,8 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 h e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 40:1, para se obter **208a** (1,4 g, 81 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  197.

Exemplo 208b 5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **208b**

Purgou-se com azoto um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **208a** (1,4 g, 7,1 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 208 mg), metanol (30 mL) e hidrogénio gasoso.



Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, em atmosfera de hidrogénio, durante 2 h. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **208b** (1,0 g, 84 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 167.

Exemplo 208c 5-Bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **208b** (1,0 g, 6,0 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (274 mg, 0,30 mmole), Xantphos (347 mg, 0,60 mmole), carbonato de céσιο (3,9 g, 12,0 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **208c** (630 mg, 29 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 352.

Exemplo 208d 3-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **208d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (20 mL), **208c** (350 mg, 0,99 mmole), bis(pinacolato)diboro (1,31 g, 4,99 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmole), X-phos (58 mg, 0,10 mmole) e acetato de potássio (291 mg, 2,97 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 90 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se

e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se obter **208d** (120 mg, 30 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  400,2.

Exemplo 208e 4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-pirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **208e**

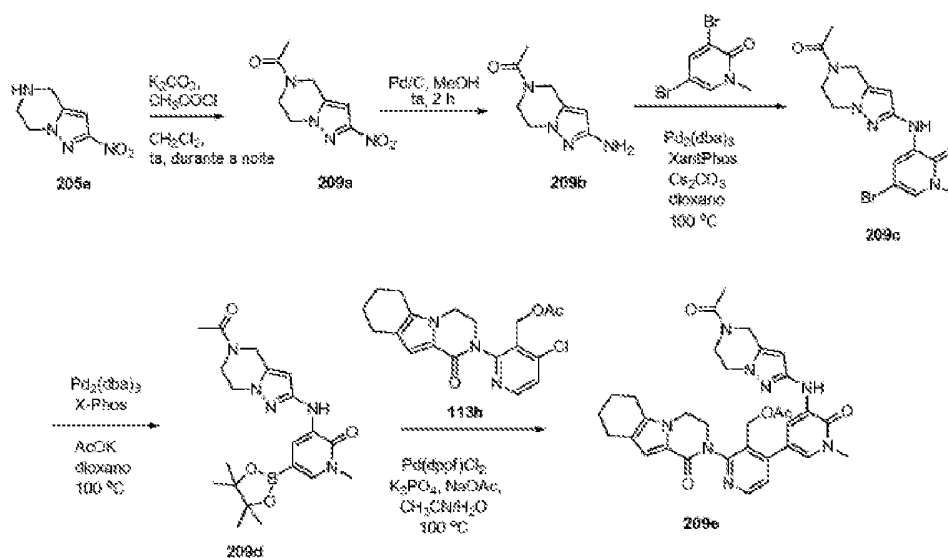
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **208d** (120 mg, 0,30 mmole), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (99 mg, 0,30 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (13 mg, 0,015 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **208e** (95 mg, 56 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  567,2.

Exemplo 208 2-[4-[5-[(5-etil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **208**

A uma mistura de **208e** (95 mg, 0,16 mmole), a 0 °C, em metanol (10 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (19 mg, 0,50 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e parou-se a mistura reacional com água (2,0 mL).

Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **208** (8 mg, 9 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  569,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,93-4,96 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,94-3,81 (m, 3H), 3,69-3,68 (m, sobreposição, 5H), 3,06-2,90 (m, 4H), 2,81 (d,  $J = 3,0$  Hz, 2H), 2,66 (d,  $J = 3,5$  Hz, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,20 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Exemplo 209a 1-(2-Nitro-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209a**



A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazina **205a** (672 mg, 4,0 mmole), em diclorometano (20 mL), adicionou-se cloreto de acetilo (936 mg, 12,0 mmole) e  $K_2CO_3$  (1104 mg, 8,0 mmole). Agitou-se a mistura, durante a noite. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com

diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **209a**, sob a forma de um sólido branco (500 mg, 60 %). EM:  $[M+H]^+$  211,2.

Exemplo 209b 1-(2-Amino-6,7-di-hidropirazol[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etanona **209b**

Purgou-se com azoto um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **209a** (492 mg, 2,34 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 234 mg) e metanol (20 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **209b** (380 mg, 80 %). EM:  $[M+H]^+$  181,1.

Exemplo 209c 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (481 mg, 1,8 mmole), **209b** (270 mg, 1,5 mmole), 1,4-dioxano (20 mL),  $Pd_2(dba)_3$  (137 mg, 0,15 mmole), Xantphos (173 mg, 0,30 mmole) e carbonato de céσιο (978 mg, 3,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 6 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **209c** (540 mg, 89 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[M+H]^+$  368,0.

Exemplo 209d 3-(5-Acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **209c** (365 mg, 1,0 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (1,26 g, 5,0 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91 mg, 0,10 mmole), X-phos (92 mg, 0,20 mmole), AcOK (294 mg, 3,0 mmole) e dioxano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 60 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 50:1, para se obter **209d**, sob a forma de um sólido castanho (330 mg, 80 %). EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  414,2.

Exemplo 209e Acetato de (4-(5-(5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **209e**

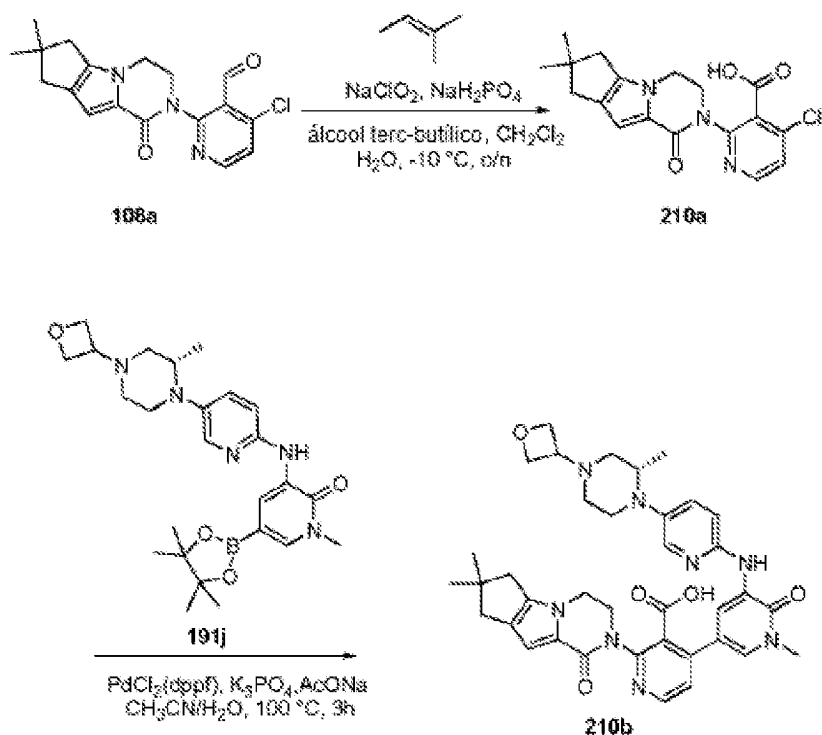
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **209d** (185 mg, 0,50 mmole), acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridino-3-il)metilo **113h** (192 mg, 0,50 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (41 mg, 0,050 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (212 mg, 1,0 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1,

para se obter **209e** (150 mg, 48 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  625,4.

Exemplo 209 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **209**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **209e** (150 mg, 0,24 mmole) e hidróxido de lítio (58 mg, 2,4 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **209** (75 mg, 53 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  583,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, T = 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,34 (d,  $J$  = 4,5 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,16-4,10 (m, 3H), 3,99-3,86 (m, sobreposição, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

Exemplo 210a Ácido 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carboxílico **210a**



A uma mistura de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (500 mg, 1,46 mmole), álcool *terc*-butílico (20 mL) e diclorometano (5 mL), adicionou-se 2-metil-2-buteno (3066 mg, 43,8 mmole). Adicionou-se, gota a gota, a  $-10^\circ\text{C}$ , uma solução aquosa (8 mL) de  $\text{NaClO}_2$  (263 mg, 2,92 mmole) e  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (683 mg, 4,38 mmole) e agitou-se a mistura reacional, a  $-10^\circ\text{C}$ , durante a noite. Concentrou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (4 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com  $\text{MgSO}_4$  e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **210a** (315 mg, 60 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  360,1.

Exemplo 210b Ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carboxílico **210b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **210a** (400 mg, 1,1 mmole), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboro-lan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (536 mg, 1,1 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (81 mg, 0,11 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (466 mg, 2,2 mmole), acetato de sódio (216 mg, 2,2 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **210b**, sob a forma de um sólido amarelo (306 mg, 41 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 679,3.

Exemplo 210 2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida **210**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com **210b** (300 mg, 0,44 mmole), trietilamina (1 mL), DMAP (5 mg, 0,040 mmole), HATU (250 mg, 0,66 mmole) e DMF (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 0,5 h. Depois, adicionou-se, lentamente, amônia aquosa a 37 % (15 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante mais 2,5 h. Tratou-se a mistura com 20 mL de água e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos orgânicos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **210** (98 mg, 33 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 678,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H),



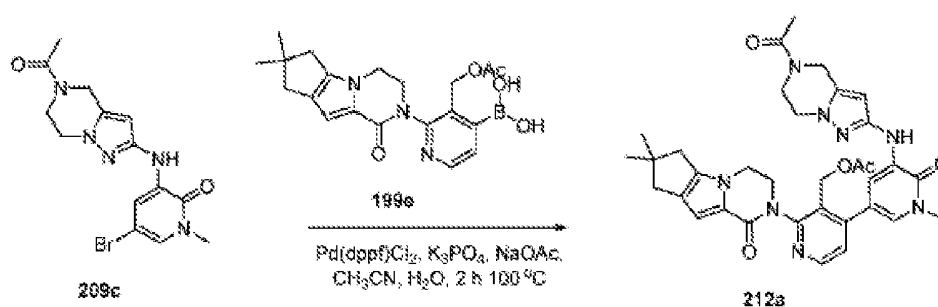
8,41 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,67-3,66 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,55-2,53 (m, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 211 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]-amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida **211**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, com ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carboxílico **210b** (300 mg, 0,44 mmole), trietilamina (1 mL), DMAP (5 mg, 0,040 mmole), HATU (250 mg, 0,66 mmole) e DMF (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 0,5 h. Depois, adicionou-se, lentamente, CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (27 mg, 0,88 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante mais 2,5 h. Tratou-se a mistura com água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (20 mL x 3). Concentraram-se os extratos orgânicos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **211** (106 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 692,5. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11-8,08 (m, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H),

3,66-3,65 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, sobreposição, 4H), 2,37-2,36 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 212a Acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,6H,7H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxopiridin-3-il]-2-4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **212a**

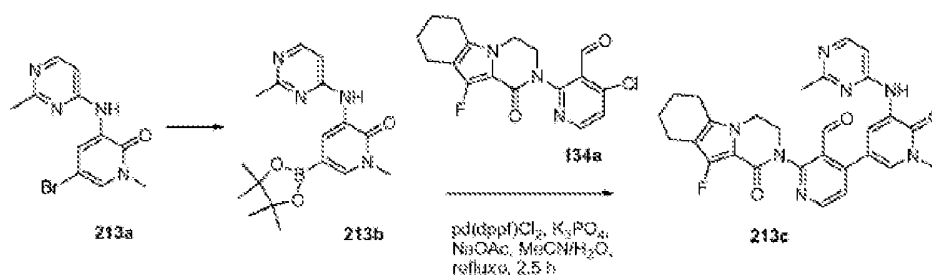


Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (185 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (200 mg, 0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **212a** (180 mg, 56 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 639,3.

Exemplo 212 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazol-[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **212**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **212a** (180 mg, 0,28 mmole) e hidróxido de lítio (67 mg, 2,8 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **212** (70 mg, 42 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  597,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, T = 80 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 7,31 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,66 (bs, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 3H), 4,00-3,99 (m, 3H), 3,92-3,88 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Exemplo 213a 5-Bromo-1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **213a**



Seguindo os procedimentos descritos no exemplo 196, a reação de 2-metilpirimidin-4-amina (2,0 g, 18,3 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (9,6 g, 36 mmole), originou **213a**, sob a forma de um sólido amarelo (2,3 g, 43,4 %). EM:

[M+H]<sup>+</sup> 295. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Exemplo 213b 1-Metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com bis(pinacolato)diboro (689 mg, 2,61 mmole), 1,4-dioxano (30 mL), **213a** (307 mg, 1,04 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 mg, 0,050 mmole), X-phos (48 mg, 0,10 mmole) e acetato de potássio (305 mg, 3,12 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 6 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*, para se obter **213b** (300 mg, 84 %), sob a forma de um sólido castanho. EM: [M+H]<sup>+</sup> 342,2.

Exemplo 213c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **213c**

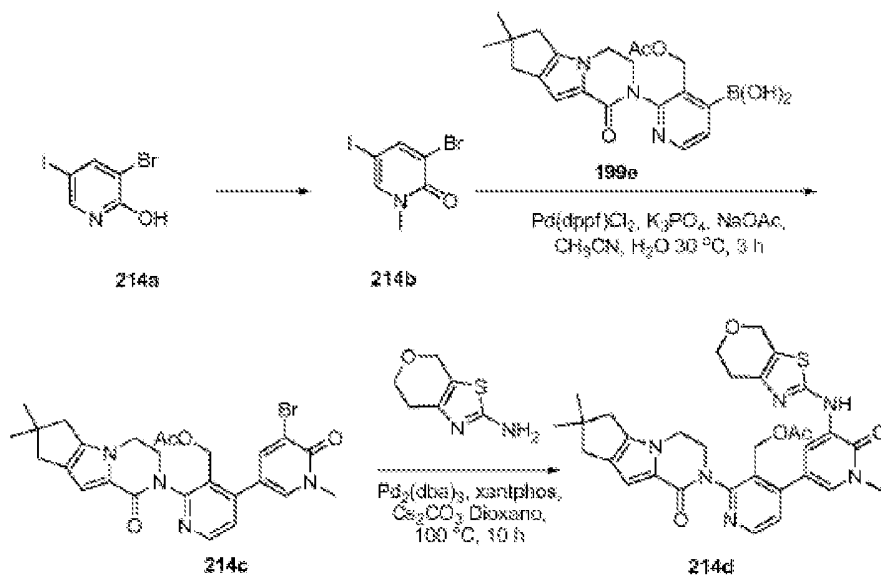
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazinol[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (150 mg, 0,43 mmole), **213b** (147 mg, 0,43 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,043 mmole), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (182 mg, 0,86 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2,5 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica,

eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **213c**, sob a forma de um sólido amarelo (130 mg, 57 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  528,2.

Exemplo 213 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **213**

A uma solução de **213c** (120 mg, 0,23 mmole), a 0 °C, em metanol (10 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (26 mg, 0,69 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 20 minutos e parou-se a mistura reacional com água (10 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL) e concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **213** (62 mg, 44 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  530,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,11 (s, 1H), 8,93 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,96 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,57-4,45 (m, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H).

Exemplo 214a 3-Bromo-5-iodopiridin-2-ol **214a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com acetonitrilo (50 mL), ácido trifluoroacético (10 mL), 3-bromopiridin-2-ol (4,0 g, 11,56 mmole) e N-iodo-succinimida (5,2 g, 11,56 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 15 h. Diluiu-se a mistura com água (100 mL) e recolheu-se o sólido branco resultante por filtração, para se obter **214a** (6,6 g, 96 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 300.

Exemplo 214b 3-Bromo-5-iodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com DMF (50 mL), **214a** (6,0 g, 20,0 mmole), iodometano (4,26 g, 30,0 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,52 g, 40,0 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 h e diluiu-se com água (200 mL). Recolheu-se o sólido branco resultante por filtração, para se obter **214b** (5,97 g, 95 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 314.

Exemplo 214c Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **214c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **214b** (1,57 g, 5,0 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (205 mg, 0,25 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,12 g, 10,0 mmole), acetato de sódio (820 mg, 10,0 mmole), acetonitrilo (45 mL) e água (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 30 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **214c** (580 mg, 22 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 539,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 214d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({4H,6H,7H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il)amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]piridin-3-il)metilo **214d**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (10 mL), **214c** (150 mg, 0,28 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,030 mmole), Xantphos (35 mg, 0,060 mmole) e carbonato de césio (183 mg,

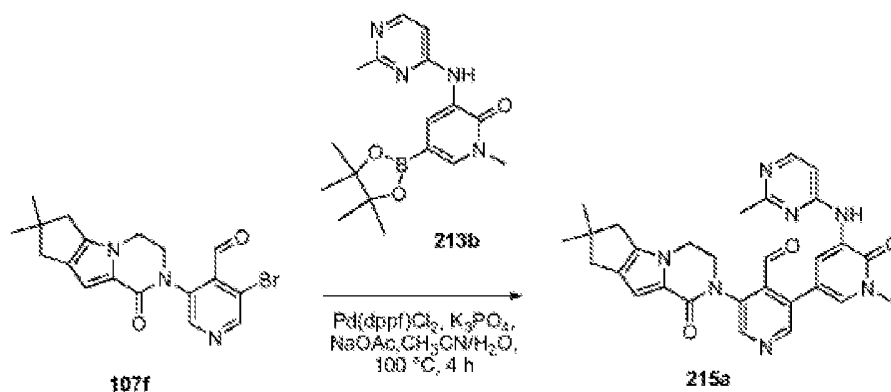
0,56 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 10 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **214d** (89 mg, 52 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 615,2.

Exemplo 214 3-[4-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol-[3,5-b]pirazin-4-ona **214**

Agitou-se, a 30 °C, durante 2 h, uma mistura de **214d** (89 mg, 0,14 mmole), hidróxido de lítio (35 mg, 1,45 mmole) e água/THF/*i*-propanol (3 mL/5 mL/5 mL). Depois, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **214** (45 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,01 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 215a 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridino-4-carbaldeído **215a**





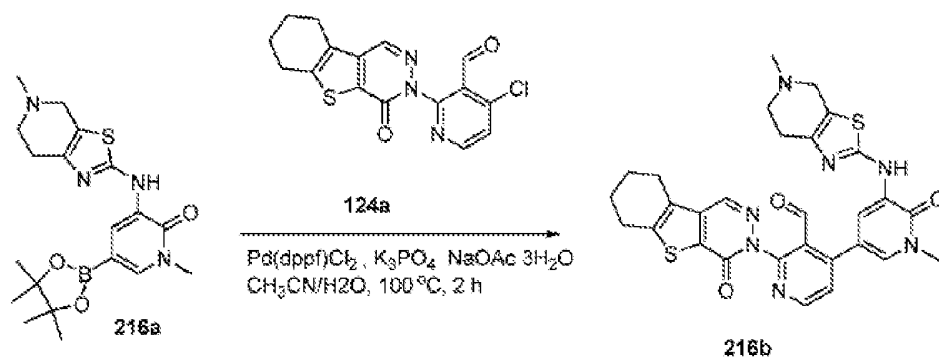
Carregou-se um tubo selado, com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridino-4-carbaldeído **107f** (210 mg, 0,54 mmole), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona **213b** (177 mg, 0,54 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (42 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (210 mg, 1,0 mmole) e acetato de sódio (85 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (8 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **215a** (150 mg, 53 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 524,2.

Exemplo 215 3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **215**

Agitou-se, a 25 °C, durante 0,2 h, uma mistura de **215a** (150 mg, 0,28 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (20 mg, 0,50 mmole), em metanol (5 mL). Parou-se a mistura reacional com água (5 mL) e evaporou-se *in vacuo*. Extrauiu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **215**

(80 mg, 53 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  526,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,09 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19-5,18 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 3H), 3,95-3,93 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 216a 1-Metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a**



Dissolveu-se 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b** (997 mg, 2,8 mmole), em dioxano (50 mL), seguido da adição de bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 12,0 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (128 mg, 0,14 mmole), X-phos (134 mg, 0,28 mmole) e acetato de potássio (823 mg, 8,4 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a  $65^\circ C$ , durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão e lavou-se o resíduo com éter de petróleo (2 x 10 mL), para se obter **216a**, sob a forma de um sólido amarelo (968 mg, 86 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  403,2.

Exemplo 216b 4-[1-Metil-5-({5-metil-4H,6H,7H-[1,3]tiazolo-[5,4-c]piridin-2-il)amino)-6-oxopiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-piridino-3-carbaldeído **216b**

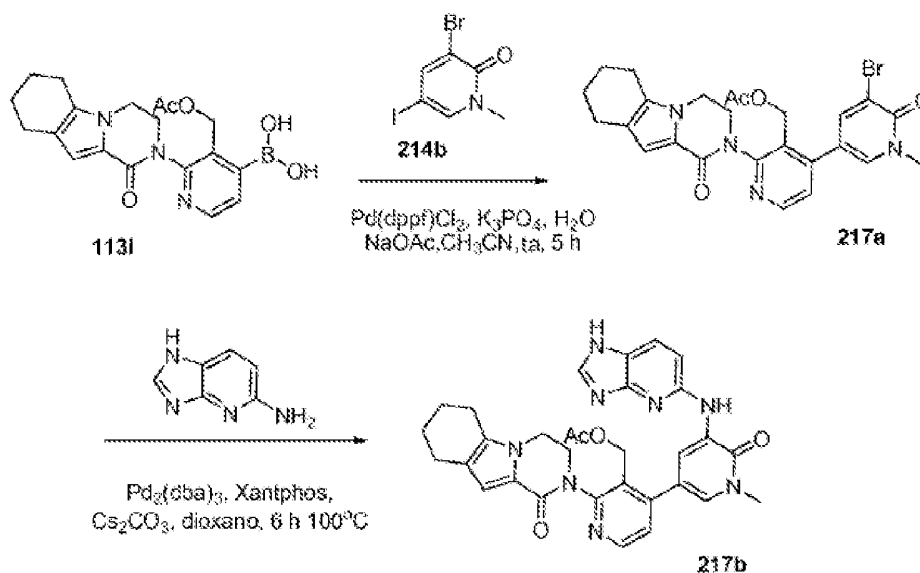
Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (138 mg, 0,40 mmole), **216a** (240 mg, 0,60 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (20 mg, 0,020 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (120 mg, 0,80 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **216b**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 586,2.

Exemplo 216 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **216**

A uma solução de **216b** (100 mg, 0,15 mmole), em metanol (6 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,45 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 30 °C, durante 1 h e parou-se a mistura reacional com salmoura (10 mL). Depois, evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 20 mL) e concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **216**, sob a forma

de um sólido branco (40 mg, 40 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  588,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 4H).

Exemplo 217a Acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a**



Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (766 mg, 2,0 mmole), 3-bromo-5-iodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (626 mg, 2,0 mmole),  $Pd(dppf)Cl_2$  (164 mg, 0,20 mmole), acetato de sódio (328 mg, 4,0 mmole),  $K_3PO_4$  (848 mg, 4,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 5 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de

sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **217a** (700 mg, 67 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 525,2.

Exemplo 217b Acetato de (4-(5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217b**

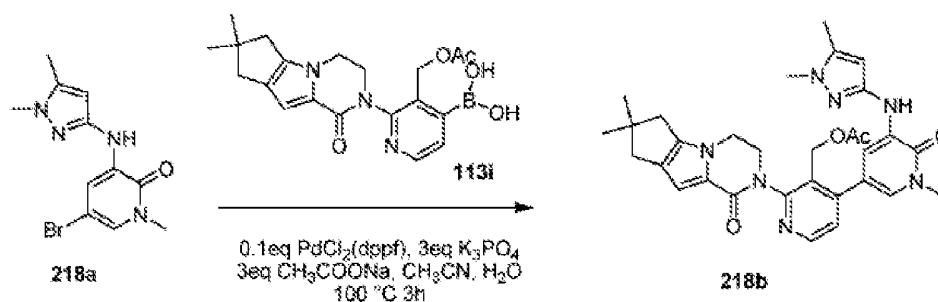
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **217a** (158 mg, 0,30 mmole), 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (80 mg, 0,60 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,030 mmole), Xantphos (35 mg, 0,061 mmole), carbonato de céσιο (200 mg, 0,60 mmole) e 1,4-dioxano (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 6 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **217b** (40 mg, 23 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579,4.

Exemplo 217 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **217**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **217b** (40 mg, 0,070 mmole) e hidróxido de lítio (26 mg, 0,70 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água e acetato de etilo. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se

os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **217** (15 mg, 40 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  537,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (s, 1H), 8,91-8,64 (m, 2H), 8,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,19-8,06 (m, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,5-4,40 (m, 2H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

Exemplo 218a 5-Bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a**



Tratou-se uma solução de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (2,8 g, 9,9 mmole), em DMF anidro (10 mL), com uma dispersão a 60 % de NaH, em óleo mineral (0,51 g, 13 mmole), enquanto se agitava, em atmosfera de azoto. Depois da efervescência, agitou-se a mistura reacional, durante mais 30 minutos. Após este tempo, tratou-se a mistura reacional com iodometano (0,98 g, 7,0 mmole), com agitação contínua, em atmosfera de azoto, durante 2 horas. Adicionou-se, lentamente, água (50 mL) e filtrou-se a mistura. Extraíu-se o filtrado com acetato de etilo (3 x 30 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em

coluna, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **218a** (0,70 g, 24 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 297.

Exemplo 218b Acetato de (4-{5-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **218b**

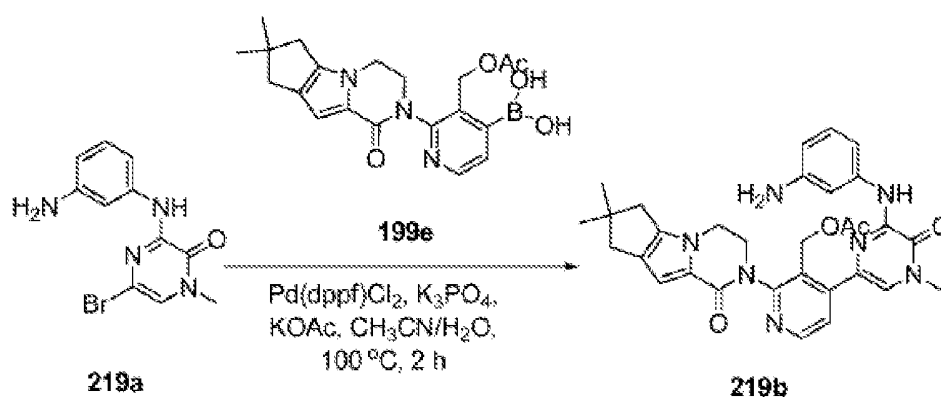
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **218a** (130 mg, 0,44 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclo-penta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (175 mg, 0,44 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,044 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (343 mg, 1,32 mmole), acetato de sódio (108 mg, 1,32 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **218b**, sob a forma de um sólido vermelho (103 mg, 42 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570,2.

Exemplo 218 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **218**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **218b** (103 mg, 0,17 mmole), hidróxido de lítio (42 mg, 1,75 mmole), THF (3 mL), *i*-propanol (2 mL) e água (1 mL). Concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e diluiu-se com água (4 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (10 mL x 2) e concentraram-se os extratos

combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **218** (29 mg, 48 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  528,4. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,02 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (s, 6 H).

Exemplo 219a 3-(3-Aminofenilamino)-5-bromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona **219a**



A uma solução de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmole) e benzeno-1,3-diamina (324 mg, 3,0 mmole), em isopropanol (18 mL), adicionou-se trietilamina (2,8 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 80 °C, durante a noite. Depois, a mistura evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **219a** (480 mg, 81 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  295,0.

Exemplo 219b Acetato de (4-{6-[(3-aminofenil)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **219b**



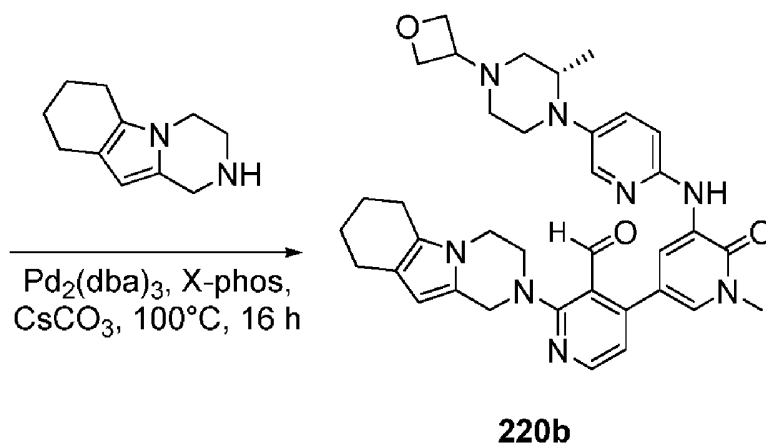
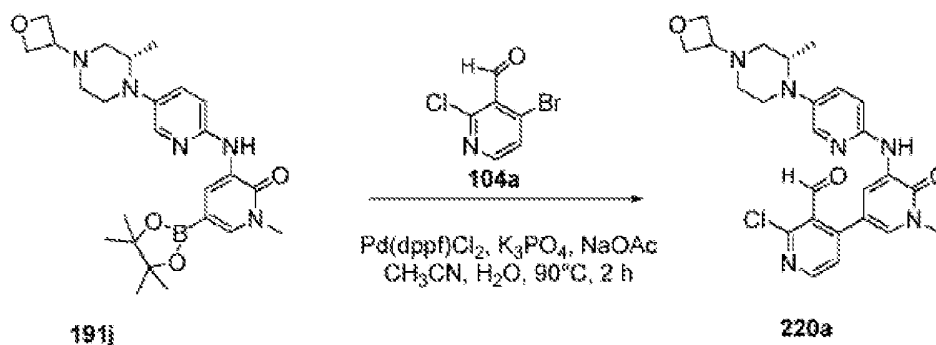
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **219a** (480 mg, 1,62 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,61 g, 4,05 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (134 mg, 0,162 mmole), acetato de potássio (318 mg, 3,24 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (706 mg, 3,24 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (8 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 20:1, para se obter **219b** (354 mg, 38 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,3.

Exemplo 219 3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5 -b]pirazin-4-ona **219**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **219b** (283,5 mg, 0,50 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (630 mg, 15,0 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (3 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **219** (170 mg, 79 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,92-6,91 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 2H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,30-4,26

(m, 1H), 4,20-4,19 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 220a (S)-2-Cloro-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **220a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (1,5 g, 1,0 eq., 3,11 mmole), 4-bromo-2-cloronicotinaldeído **104a** (1,02 g, 1,5 eq., 4,67 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (130 mg, 0,05 eq., 0,16 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,32 g, 2 eq., 6,22 mmole), acetato de sódio (510 mg, 2,0 eq., 6,22 mmole), acetonitrilo (35 mL) e água (1,0 mL). Depois de três ciclos de

vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol a 50:1, para se obter **220a** (1,1 g, 71 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 495,3.

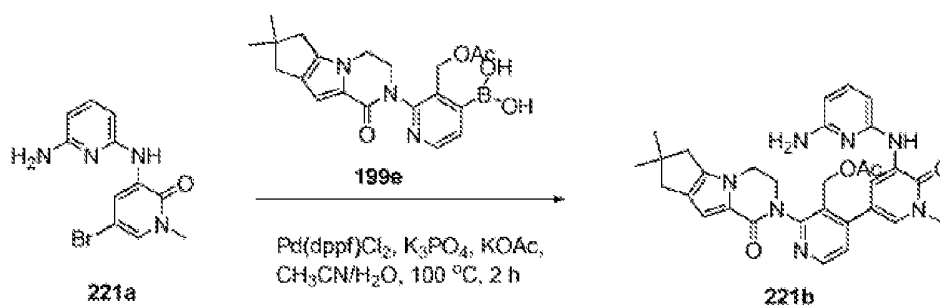
Exemplo 220b (S)-2-(3,4,6,7,8,9-Hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **220b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **220a** (300 mg, 1,0 eq., 0,61 mmole), 1,2,3,4,6,7,8,9-octa-hidropirazino[1,2-a]indol (128 mg, 1,2 eq., 0,73 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg, 0,1 eq., 0,060 mmole), X-phos (30 mg, 0,1 eq., 0,060 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 2,0 eq., 1,22 mmole) e dioxano (15,0 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/EtOH a 40:1, para se obter **220b** (100 mg, 26 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup>635,3.

Exemplo 220 5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexa-hidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona **220**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com **220b** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmole), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 5,0 eq., 0,75 mmole), metanol (5 mL) e diclorometano (5 mL). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 10 min e parou-se a mistura reacional com água (5 mL). Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter o composto do título (10 mg, 10 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,5. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 6H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 221a 3-[(6-Aminopiridin-2-il)amino]-5-bromo-1-metil-1,2-di-hidropiridin-2-ona **221a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (20 mL), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,06 g, 4,0 mmole), piridino-2,6-diamina (872 mg, 8,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (732 mg, 0,80 mmole), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmole) e carbonato de césio (2,6 g,

8,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 1 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 20:1, para se obter **221a** (570 mg, 48 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 295,0.

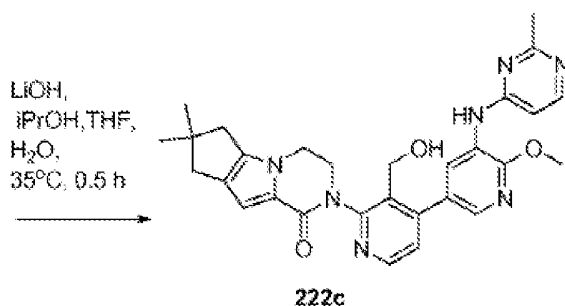
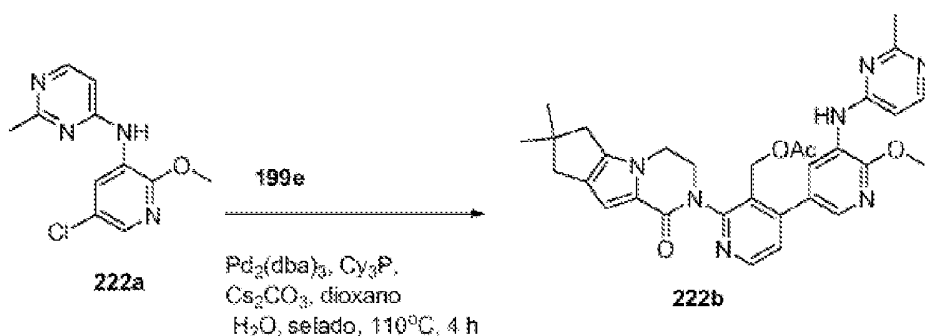
Exemplo 221b Acetato de (4-{5-[(6-aminopiridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **221b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **221a** (354 mg, 1,2 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,20 g, 3,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (99 mg, 0,12 mmole), acetato de potássio (235 mg, 2,4 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (532 mg, 2,4 mmole), acetonitrilo (12 mL) e água (10 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 30:1, para se obter **221b** (210 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,3.

Exemplo 221 3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **221**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **221b** (181 mg, 0,32 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (148 mg, 3,2 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 6 mL) e água (1,5 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **221** (82 mg, 49 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  526,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 5,91 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,79 (bs, 2H), 5,07 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,90 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 222a N-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-2-metilpirimidin-4-amina **222a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (30 mL), 3-bromo-5-

cloro-2-metoxipiridina (865 mg, 3,9 mmole), 2-metilpirimidin-4-amina (327 mg, 3,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (275 mg, 0,30 mmole), Xantphos (173,4 mg, 0,30 mmole) e carbonato de césio (1,96 g, 6,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 5:1, para se obter **222a** (555 mg, 74 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 251,0.

Exemplo 222b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-3-il)metilol **222b**

Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **222a** (550 mg, 2,2 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)-borónico **199e** (2,18 g, 5,5 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (201 mg, 0,22 mmole), triciclo-hexilfosfina (84 mg, 0,30 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,43 g, 4,4 mmole), dioxano (12 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 30:1, para se obter **222b** (310 mg, 25 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 568,6.

Exemplo 222c 10-[3-(Hidroximetil)-4-{6-metoxi-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]piridin-3-il}piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **222c**

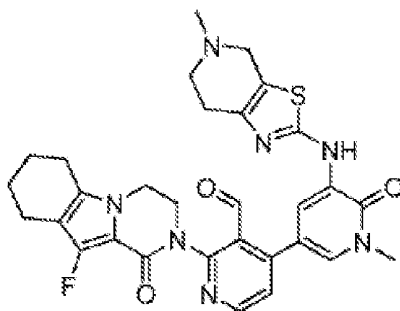
Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **222b** (283,5 mg, 0,50 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (630 mg, 15,0 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 10 mL) e água (2,5 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (3 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos orgânicos combinados a pressão reduzida, para se obter **222c** (240 mg, 92 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526,2.

Exemplo 222 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **222**

A uma solução de **222c** (226 mg, 0,43 mmole), em dioxano (8 mL), adicionou-se HCl concentrado (1,1 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 1 h. Depois ajustou-se o pH da mistura para 7,0 por introdução de NaHCO<sub>3</sub> aquoso, saturado. Extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL) e os extratos combinados evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **222** (30 mg, 14 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).



Exemplo 223a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazol[5,4-c]piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **223a**



**223a**

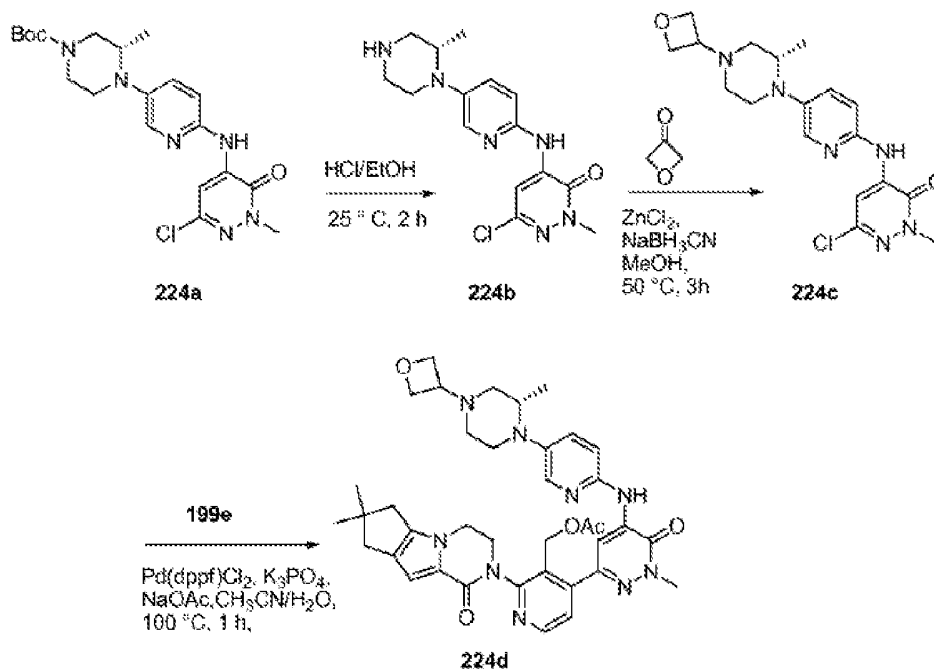
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a** (200 mg, 0,50 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (174 mg, 0,50 mmole),  $K_3PO_4$  (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) (21 mg, 0,025 mmole) e acetonitrilo/água (15/1 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, durante 1 h, sob proteção de  $N_2$ . A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com  $Na_2SO_4$ , filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo

negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 70/1 a 30/1), para se obter **223a** (167 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  588,1.

Exemplo 223 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-1-ona **223**

Dissolveu-se o composto **223a** (160 mg, 0,27 mmole), em metanol (30 mL), seguido pela adição de  $\text{NaBH}_4$  (31 mg, 082 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 30 min e depois parou-se a mistura reacional com água (10 mL). Concentrou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 30 mL). Concentraram-se as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **223** (56 mg, 35 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  590,2. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,92 (s, 1H), 8,64 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,63-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H).

Exemplo 224a 4-(6-(6-Cloro-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **224a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **191f** (2,5 g, 8,5 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,2 g, 10,0 mmole), Xantphos (240 mg, 0,40 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (360 mg, 0,40 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 17 mmole) e 1,4-dioxano (100 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 40:1 a 30:1), para se obter **224a**, sob a forma de um sólido amarelo claro (3,2 g, 86 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 435,1.

Exemplo 224b (*S*)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224b**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de **224a** (3,0 g, 6,9 mmole) e HCl/etanol 4,0 M (20 mL). Depois, concentrou-se a mistura a pressão reduzida, para se obter **224b** impuro, sob a forma de um sólido amarelo (2,5 g, 98 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  335,1.

Exemplo 224c (S)-6-Cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c**

Agitou-se, a 50 °C, durante 3 horas, uma mistura de **224b** (2,3 g, 6,8 mmole), oxetan-3-ona (1,4 g, 20,0 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (620 mg, 10 mmole) e cloreto de zinco (1,36 g, 10 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se água (40 mL) à mistura e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo, três vezes, com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **224c** (2,0 g, 75 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  391,2.

Exemplo 224d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **224d**

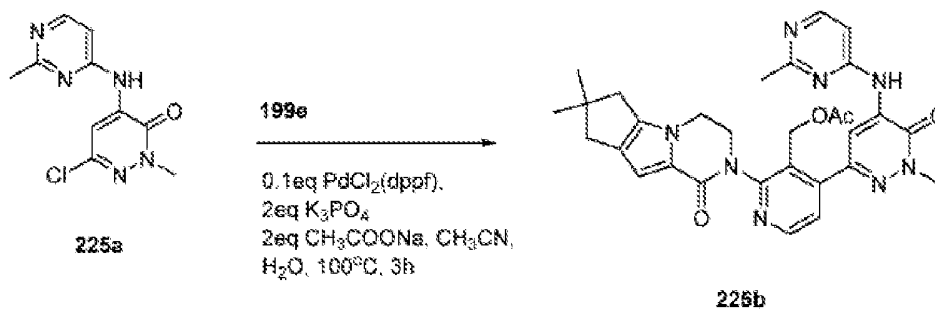
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **224c** (200 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (18 mg, 0,025 mmole), acetato de sódio (74 mg, 0,90 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (191 mg, 0,90 mmole) e acetonitrilo/água (6:1, 3,5 mL). Depois de três

ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **224d** (180 mg, 51 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 708,3.

Exemplo 224 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **224**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,2 h, uma mistura de **224d** (180 mg, 0,25 mmole) e hidróxido de lítio (72 mg, 3,0 mmole), em *i*-propanol/THF (5/3 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (10 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, eluindo-se com NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 0,3 %, em água/acetonitrilo, para se obter **224** (54 mg, 33 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 666,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 3H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,28-4,26 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,21-3,19 (m, 1H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 3H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,21 (s, 6H), 0,98 (d, J = 5,5 Hz, 3H).

Exemplo 225a 6-Cloro-2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **225a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com 2-metilpirimidin-4-amina (330 mg, 3,03 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (675 mg, 3,03 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (274 mg, 0,30 mmole), Xantphos (143 mg, 0,30 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2960 mg, 9,09 mmole) e dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante a noite. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **225a**, sob a forma de um sólido amarelo (560 mg, 73 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252,1.

Exemplo 225b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **225b**

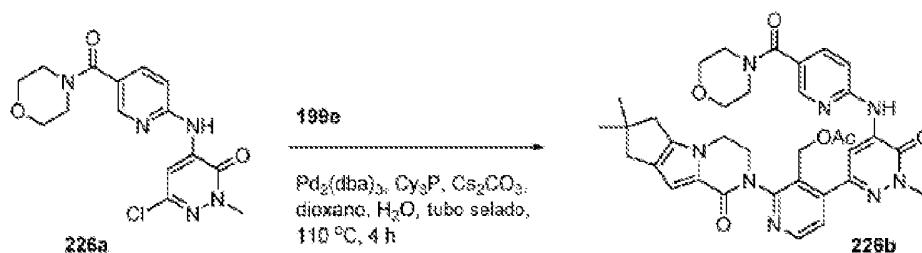
Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **225a** (200 mg, 0,80 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (318 mg, 0,80 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65,3 mg, 0,080 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (624 mg, 2,4 mmole), acetato de sódio (200 mg, 2,4 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon,

aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **225b**, sob a forma de um sólido vermelho (150 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 569,3.

Exemplo 225 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **225**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **225b** (120 mg, 0,21 mmole), hidróxido de lítio (59 mg, 2,11 mmole), THF (6 mL), *i*-propanol (4 mL) e água (2 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e diluiu-se com água (3 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **225**, sob a forma de um sólido branco (29 mg, 48 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 527,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,87 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20 (bs, 2H), 3,93 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, pico por baixo do dissolvente, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,22 (s, 6 H).

Exemplo 226a 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-di-hidropiridazin-3-ona **226a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), (6-amino-piridin-3-il)(morfolino)metanona **111a** (2,07 g, 10,0 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,35 g, 15,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (915 mg, 1,0 mmole), Xantphos (578 mg, 1,0 mmole) e carbonato de céσιο (6,52 g, 20 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 8 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 20 mL). Secaram-se os filtrados combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **226a** (2,45 g, 51 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

Exemplo 226b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **226b**

Carregou-se, um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com **226a** (279 mg, 0,80 mmole), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (1,53 g, 3,2 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (73,2 mg, 0,080 mmole), triciclo-hexil-fosfina (44,6 mg, 0,16 mmole), carbonato de céσιο (521,6 mg, 1,6 mmole), 1,4-dioxano (10 mL) e água (8 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização

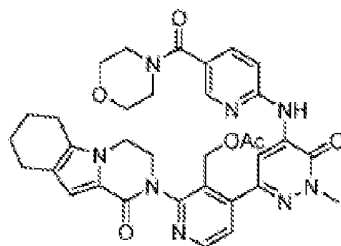


com árgon, agitou-se a mistura, a 110 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 40:1, para se obter **226b**, sob a forma de um sólido amarelo (120 mg, 23 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667,3.

Exemplo 226 3-[3-(Hidroxi-metil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol-[3,5-b]pirazin-4-ona **226**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **226b** (120 mg, 0,18 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (227 mg, 5,4 mmole), em *i*-propanol/THF/água (3 mL/3 mL/2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **226**, sob a forma de um sólido branco (53 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,45 (m, sobreposição, 8H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 227a Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)-carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il]-2-{1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-2-il}piridin-3-il}metilo **227a**



### 227a

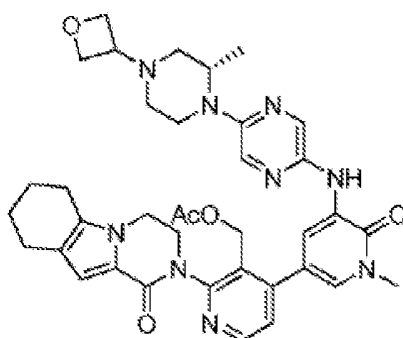
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com 6-cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-di-hidropiridazin-3-ona **226a** (244 mg, 0,70 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (558 mg, 1,5 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (64 mg, 0,070 mmole), triciclo-hexilfosfina (39 mg, 0,14 mmole), carbonato de céσιο (456 mg, 1,4 mmole), 1,4-dioxano (7 mL) e água (6 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, agitou-se a mistura, a 110 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 40:1, para se obter **227a**, sob a forma de um sólido amarelo (290 mg, 63 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653,3.

Exemplo 227 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **227**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **227a** (131 mg, 0,20 mmole) e hidróxido de lítio·1H<sub>2</sub>O (120 mg, 2,0 mmole), em *i*-propanol/THF/água (4 mL/4 mL/2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se

o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **227**, sob a forma de um sólido branco (75 mg, 62 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  611,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, sobreposição, 8H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,48-2,46 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 4H).

Exemplo 228a Acetato de (*S*)-(4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **228a**



**228a**

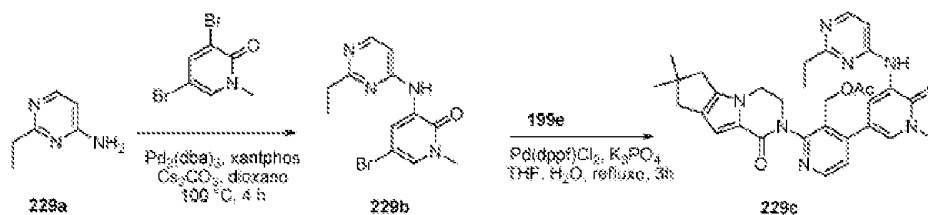
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (*S*)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-il-amino)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,21 mmole) **191i**, ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (80,4 mg, 0,21 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17,2 mg, 0,021 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg, 0,42 mmole), acetato de sódio (57,1 mg, 0,42 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/

pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **228a**, sob a forma de um sólido castanho (60 mg, 42 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  694,3.

Exemplo 228 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **228**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de **228a** (50 mg, 0,070 mmole) e hidróxido de lítio (43 mg, 1,8 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). Concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **228** (10 mg, 21 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  652,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,94 (bs, 1H), 4,56-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, sobreposição, 4H) 4,25-4,17 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, sobreposição, 3H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,70-1,69 (m, 2H), 1,12 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 229a 2-Etilpirimidin-4-amina **229a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 2-cloropirimidin-4-amina (2,60 g, 20,0 mmole), trietilborano (20,0 mL, 1,0 M, em THF, 20,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (816 mg, 1,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (13,0 g, 40,0 mmole), água (2 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 14 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **229a**, sob a forma de um sólido amarelo (600 mg, 24 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 124,3.

Exemplo 229b 5-Bromo-3-(2-etilpirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **229b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **229a** (246 mg, 2,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (534 mg, 2,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg, 0,20 mmole), Xantphos (231 mg, 0,40 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se.

Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **229b**, sob a forma de um sólido esbranquiçado (308 mg, 50 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  309,1.

Exemplo 229c Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta-[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-5-((2-etilpirimidin-4-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **229c**

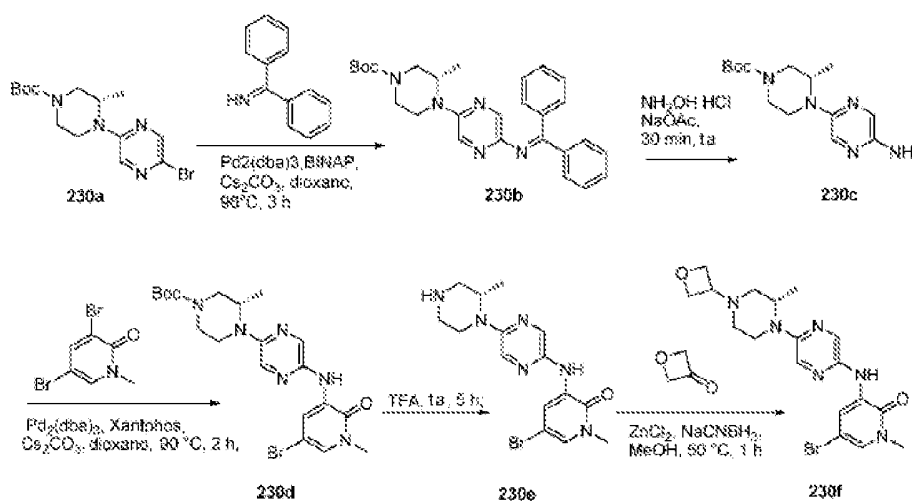
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **229b** (277 mg, 0,90 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (358 mg, 0,90 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (74 mg, 0,090 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381 mg, 1,80 mmole), água (2 mL) e tetra-hidrofurano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **229c**, sob a forma de um sólido branco (291 mg, 50 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  582,4.

Exemplo 229 3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **229**

A uma solução de **229c** (291 mg, 0,45 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL) e água (2 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (48 mg, 2,0 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a

25 °C, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **229** (165 mg, 61 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  540,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,96 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,25 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,55-4,44 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, sobreposição, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,74 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22-1,20 (m, sobreposição, 9H).

Exemplo 230a 4-(5-Bromopirazin-2-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **230a**



Agitou-se, a 80 °C, durante 15 h, uma mistura de 3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (6,0 g, 30 mmole) e 2,5-dibromopirazina (14,1 g, 60 mmole). Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 2:1), para se obter **230a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,14 g, 19 %). EM:  $[M+H]^+$  359,1.

Exemplo 230b 4-(5-(Difenilmetilenoamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **230b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **230a** (2,6 g, 7,3 mmole), difenilmetanimina (1,3 g, 7,3 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (669 mg, 0,73 mmole), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (968 mg, 1,46 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,7 g, 14,6 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argônio, aqueceu-se a mistura, a 96 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 3:1), para se obter **230b**, sob a forma de um óleo vermelho (3,3 g, 75 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 458,3.

Exemplo 230c 4-(5-Aminopirazin-2-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **230c**

A uma solução de **230b** (3,3 g, 7,2 mmole), em metanol (25 mL), adicionou-se acetato de sódio (708 mg, 8,6 mmole) e cloridrato de hidroxilamina (907 mg, 8,6 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 0,5 h. Depois, concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **230c**, sob a forma de um sólido amarelo (1,35 g, 64 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 294,3.

Exemplo 230d 4-(5-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)pirazin-2-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **230d**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **230c** (1,25 g, 4,3 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,4 g, 12,9 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (394 mg, 0,43 mmole), Xantphos (497 mg, 0,86 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,7 g, 14,6 mmole) e 1,4-dioxano (80 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **230d** (1,9 g, 72 %). EM: [M+H]<sup>+</sup> 481,2.

Exemplo 230e (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230e**

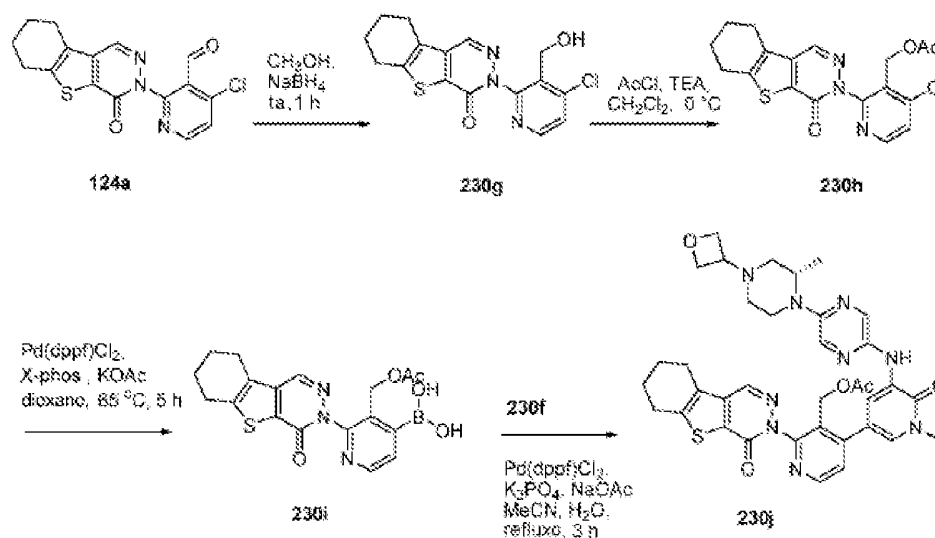
Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **230d** (1,9 g, 3,97 mmole) e ácido trifluoroacético (4 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **230e** impuro (1,45 g, 97 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 381,2.

Exemplo 230f (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f**

Agitou-se, a 50 °C, durante 30 min, uma mistura de **230e** (2,0 g, 5,3 mmole), oxetan-3-ona (763 mg, 10,6 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (835 mg, 13,3 mmole) e cloreto de zinco (1,8 g, 13,3 mmole), em metanol (60 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante, três vezes, com diclorometano. Depois, concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por

cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1), para se obter **230f**, sob a forma de um óleo amarelo (1,6 g, 70 %). EM:  $[M+H]^+$  437,2.

Exemplo 230g 5-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **230g**



Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trieno-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (797 mg, 2,31 mmole),  $\text{NaBH}_4$  (263 mg, 6,92 mmole) e  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água (30 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 30 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **230g** (649 mg, 81 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  348,1.

Exemplo 230h Acetato de (4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il)metilo **230h**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, com **230g** (597 mg, 1,72 mmole), diclorometano (50 mL) e trietilamina (5 mL). Agitou-se a solução, a 0 °C, durante 0,5 h e adicionou-se, lentamente, cloreto de acetilo (135 mg, 1,72 mmole). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante mais 2,5 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 9:1, para se obter **230h** (602 mg, 90 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 390,1.

Exemplo 230i Acetato de 4-(di-hidroxiboranil)-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il]metilo **230i**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **230h** (595 mg, 1,53 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,94 g, 7,65 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65 mg, 0,080 mmole), X-phos (73 mg, 0,15 mmole), acetato de potássio (304 mg, 3,1 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **230i** (409 mg, 67 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 400,1.

Exemplo 230j Acetato de {4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-

hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.  
0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **230j**

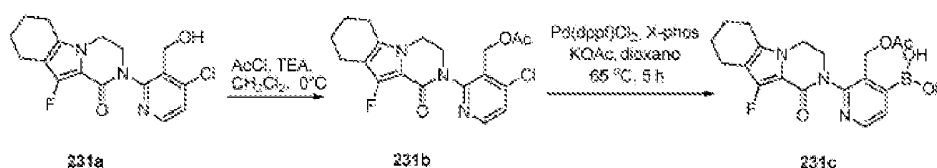
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **230f** (100 mg, 0,23 mmole), **230i** (140 mg, 0,35 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,023 mmole), acetato de sódio (63 mg, 0,46 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (98 mg, 0,46 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 3 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **230j**, sob a forma de um sólido amarelo (90 mg, 55 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 710,2.

Exemplo 230 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno-[2,3-d]piridazin-4-ona **230**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **230j** (80 mg, 0,11 mmole) e hidróxido de lítio (27 mg, 1,1 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 10 mL) e água (2 mL). Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **230** (34 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,84 (bs, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H),

4,43-4,36 (m, sobreposição, 4H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,02-3,0 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, sobreposição, 5H), 1,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H).

Exemplo 231a 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona  
**231a**



Agitou-se, a 0 °C, durante 1 h, uma mistura de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (800 mg, 2,31 mmole), NaBH<sub>4</sub> (263 mg, 6,92 mmole) e metanol (50 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água (30 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 30 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1, para se obter **231a** (650 mg, 81 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 340,1.

Exemplo 231b Acetato de (4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **231b**

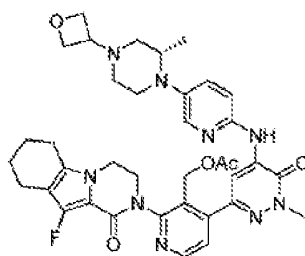
Carregou-se um frasco de fundo redondo, com **231a** (600 mg, 1,72 mmole), diclorometano (50 mL) e trietilamina (5 mL). Agitou-se a solução, a 0 °C, durante 0,5 h e adicionou-se, lentamente, cloreto de acetilo (135 mg,

1,72 mmole). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante mais 2,5 h. Depois, evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 9:1, para se obter **231b** (605 mg, 90 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 392,1.

Exemplo 231c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **231c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **231b** (600 mg, 1,53 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (1,94 g, 7,65 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (65 mg, 0,080 mmole), X-phos (73 mg, 0,15 mmole), acetato de potássio (304 mg, 3,1 mmole) e dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo, para se obter **231c** (412 mg, 67 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 402,1.

Exemplo 231d Acetato de (S)-(2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **231d**



**231d**

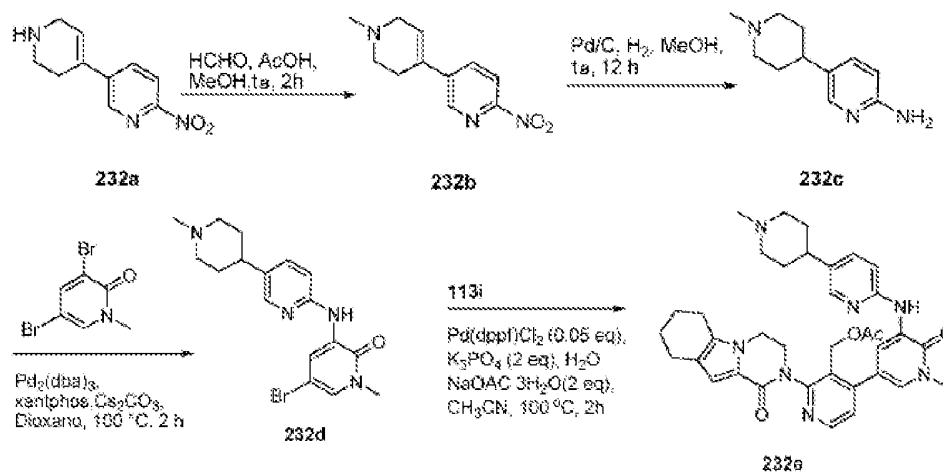
Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **231c** (200 mg, 0,50 mmole), (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **224c** (195 mg, 0,50 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (98 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (30 mL) e água (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **231d**, sob a forma de um sólido amarelo (213 mg, 60 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 712,3.

Exemplo 231 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]-amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **231**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **231d** (150 mg, 0,21 mmole) e hidróxido de lítio (51 mg, 2,1 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 10 mL) e água (3 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **231** (83 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 670,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,53 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 4,76 (bs, 1H), 4,60-4,54 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,21-4,56 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H),

2,65-2,60 (m, 2H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 3H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 4H), 0,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 3H).

Exemplo 232a 2-Nitro-5-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-piridina **232a**



Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 horas, uma mistura de 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-di-hidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo **200a** (2,0 g, 6,6 mmole), em HCl/dioxano (20 mL, 4 M). Depois, evaporou-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 7 mL), para se obter **232a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, 74 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  206.

Exemplo 232b 5-(1-Metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-2-nitropiridina **232b**

A uma solução de **232a** (1,2 g, 5,8 mmole), em CH<sub>3</sub>OH (25 mL), adicionou-se HCHO (1 mL, 35 mmole) e ácido acético (1 mL), seguido da adição de NaBH<sub>4</sub> (1,0 g, 12 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 h. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, eluindo-se com



$\text{NH}_4\text{HCO}_3$  a 0,3 %, em água/acetonitrilo, para se obter **232b**, sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, 78 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.

Exemplo 232c 5-(1-Metilpiperidin-4-il)piridin-2-amina **232c**

Purgou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **232b** (2,0 g, 9,0 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 200 mg) e metanol (40 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, em atmosfera de hidrogénio, à temperatura ambiente, durante 12 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **232c** (1,6 g, 92,5 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  192.

Exemplo 232d 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **232d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **232c** (1,5 g, 7,9 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,9 mmole), carbonato de cézio (5,0 g, 16 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (455 mg, 0,79 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (718 mg, 0,79 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado

entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (3 x 20 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:3, para se obter **232d**, sob a forma de um sólido castanho (1,5 g, 50 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  377.

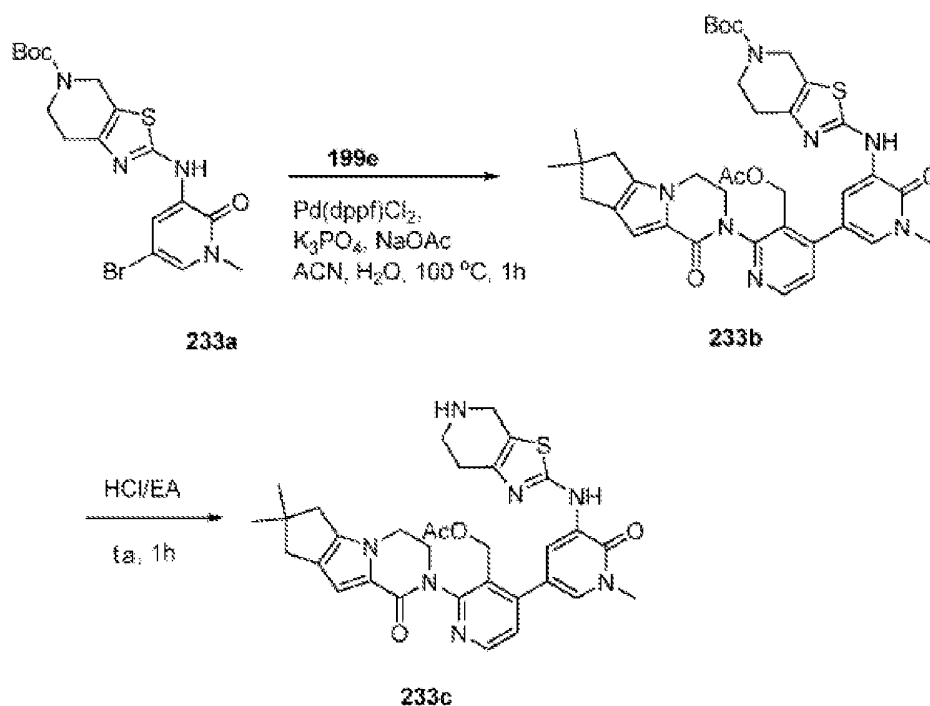
Exemplo 232e Acetato de (4-(1-etil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **232e**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **232d** (160 mg, 0,40 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (191 mg, 0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,024 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (120 mg, 0,80 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/CH<sub>3</sub>OH a 25:1, para se obter **232e**, sob a forma de um sólido amarelo (180 mg, 55 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  636,3.

Exemplo 232 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **232**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **232e** (180 mg, 0,30 mmole) e hidróxido de lítio (130 mg, 3,0 mmole), em THF/*i*-propanol (6:3, 9 mL) e água (3 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **232** (55 mg, 35 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  594,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,72 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 1H) 2,13-2,07 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, sobreposição, 8H).

Exemplo 233a 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-6,7-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo **233a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 2-amino-6,7-dihidro-*thiazolo*[5,4-*c*]piridino-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 2,35 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (942 mg, 3,53 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (214 mg, 0,235 mmole), Xantphos (270,5 mg, 0,47 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,53 g, 4,7 mmole) e dioxano (30 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se, a 110 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 12 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo com acetonitrilo, para se obter **233a** (600 mg, 54 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 441,1.

Exemplo 233b 2-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-4-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)amino]-4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridino-5-carboxilato de *terc*-butilo **233b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **233a** (300 mg, 0,68 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-*a*]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (1,8 g, 2,72 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27,7 mg, 0,034 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (288,3 mg, 1,36 mmole), acetato de sódio (111,5 mg, 1,36 mmole), água (10 gotas) e acetonitrilo (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 30 minutos, aqueceu-se a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Filtrou-se a mistura e

concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **233b** (220 mg, 45 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  714,3.

Exemplo 233c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({4H,5H,6H,7H-[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il}amino)-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **233c**

A uma solução de **233b** (220 mg, 0,308 mmole), em acetato de etilo (5 mL), adicionou-se uma solução de HCl, em acetato de etilo (0,123 mL, 2,5 M, 0,308 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **233c** (180 mg, impuro), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  614,3.

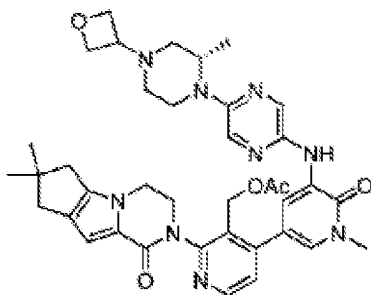
Exemplo 233 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **233**

A uma solução de **233c** (180 mg, 0,29 mmole), em THF (3 mL) e propan-2-ol (3 mL), adicionou-se água (1 mL) e hidróxido de lítio (14,0 mg, 0,58 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **233** (28,6 mg, 17 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  572,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,85 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H),

4,95-4,92 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 5H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 235a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo

### 235a



### 235a

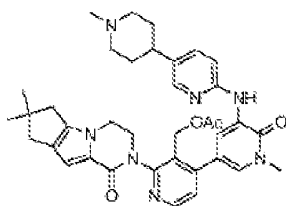
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **230f** (200 mg, 0,46 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (366 mg, 0,92 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (38 mg, 0,046 mmole), acetato de sódio (126 mg, 0,92 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (196 mg, 0,92 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 3 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a

30:1), para se obter **235a**, sob a forma de um sólido castanho (100 mg, 31 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  708,5.

Exemplo 235 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **235**

Agitou-se, a 35 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **235a** (90,0 mg, 0,13 mmole) e hidróxido de lítio (36,4 mg, 3,25 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 5 mL) e água (1 mL). Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **235** (18,2 mg, 22 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  666,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,39 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96 (bs, 1H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, sobreposição, 4H), 4,22-4,18 (m, sobreposição, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,02-2,81 (m, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 1,12 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 236a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **236a**



**236a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **232d** (160 mg, 0,40 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,020 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,80 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (120 mg, 0,80 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **236a**, sob a forma de um sólido amarelo (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 650,3.

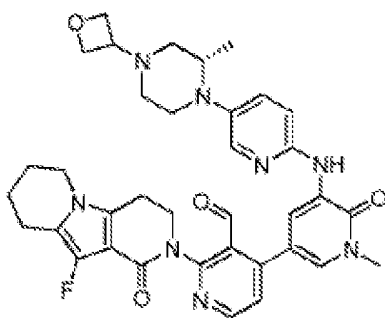
Exemplo 236 3-[3-(Hidroxi)metil]-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **236**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **236a** (150 mg, 0,25 mmole) e hidróxido de lítio (105 mg, 2,5 mmole), em THF/*i*-propanol (6:3, 9 mL) e água (3 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **236** (40 mg, 30 %), sob a forma de um sólido verde claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 608,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 5,11 (bs, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,18 (bs, 2H), 3,90-3,89 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,22 (m,



2H), 2,59-2,50 (m,, sobreposição, 8H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,01-1,87 (m, 4H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 237a 2-{10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **237a**



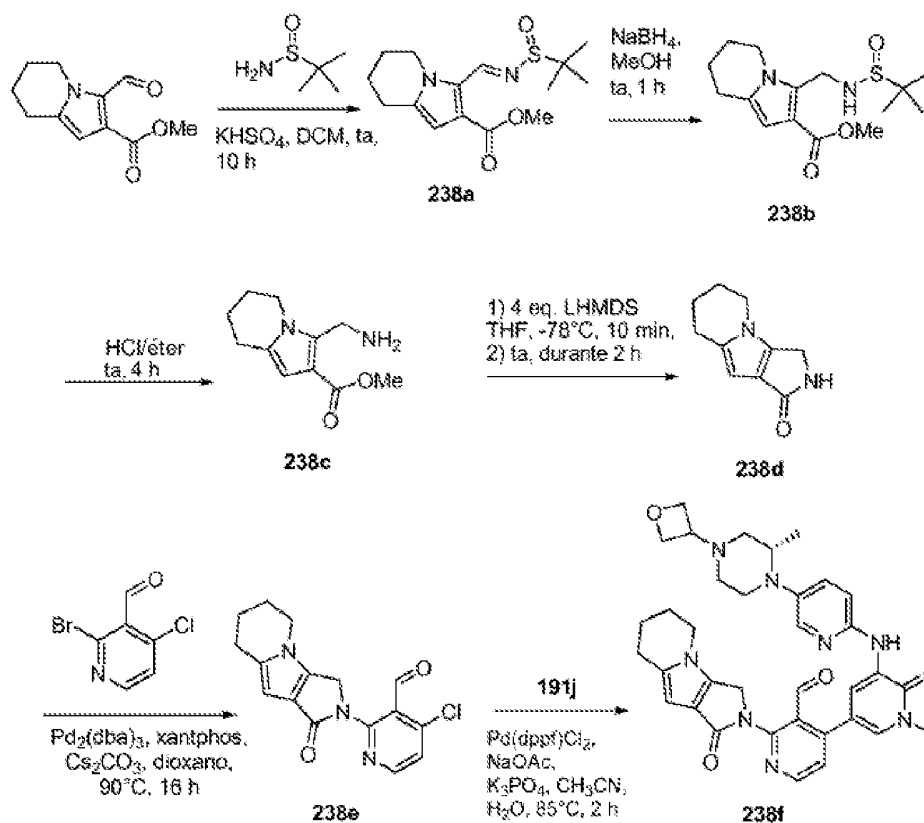
**237a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (70 mg, 0,20 mmole), 1-metil-3-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **191j** (192 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (33 mg, 0,040 mmole), acetato de potássio (39 mg, 0,40 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (87 mg, 0,40 mmole), acetonitrilo (7 mL) e água (6 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 50:1, para se obter **237a** (286 mg, pureza: 46 %, rendimento: 98 %), sob a forma de um sólido. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667,3.

Exemplo 237 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **237**

A uma solução de **237a** (131 mg, 0,197 mmole), em metanol (7 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (59,8 mg, 1,57 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 0-25 °C, durante 1,5 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (1,5 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 30 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **237** (36 mg, 28 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 669,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 5H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,90-3,77 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,10-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,57 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,22-2,21 (s, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,01 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplo 238a 3-((*terc*-Butilsulfinilimino)metil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de (*E*)-metilo **238a**



Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com 3-formil-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 48,3 mmole, 1,0 eq.), 2-metilpropano-2-sulfinamida (11,7 g, 96,6 mmole, 2,0 eq.),  $\text{KHSO}_4$  (32,8 g, 241,5 mmole, 5 eq.) e diclorometano (250 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 10 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:3, para se obter **238a** (12,4 g, 83 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  311,3.

Exemplo 238b 3-((1,1-Dimetiletilsulfinamido)metil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **238b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **238a** (4,0 g, 12,8 mmole, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (2,9 g, 76,9 mmole, 6,0 eq.) e metanol (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. Após este tempo, adicionou-se água (50 mL) à mistura reacional e concentrou-se a mistura resultante a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas evaporaram-se a pressão reduzida, para se obter **238b** (3,9 g, 96 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NOS]<sup>+</sup> 192,3.

Exemplo 238c 3-(Aminometil)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizino-2-carboxilato de metilo **238c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **238b** (3,5 g, 11,2 mmole), uma solução saturada de HCl/éter de dietilo (15 mL) e diclorometano (15 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 h. Após a reação estar completa, adicionou-se uma solução aquosa, saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) à mistura reacional e extraíu-se a mistura com diclorometano (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas evaporaram-se a pressão reduzida, para se obter **238c** (2,2 g, 94 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 192,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 6,28 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H).

Exemplo 238d 2,3,5,6,7,8-Hexa-hidropirrolo[3,4-b]indolizina-1-ona **238d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **238c** (1,3 g, 6,25 mmole, 1,0 eq.) e THF (20 mL). A -78 °C, adicionou-se à solução hexametildisilazano de lítio/THF (18,7 mL, 18,7 mmole, 3,0 eq.). Depois, agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após a reação estar completa, adicionou-se uma solução aquosa, saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **238d** (585 mg, 53 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 177,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Exemplo 238e 4-Cloro-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizina-2(3H)-il)nicotinaldeído **238e**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **238d** (400 mg, 2,27 mmole), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (1,50 g, 6,90 mmole, 3,0 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (208 mg, 0,227 mmole, 0,1 eq.), Xantphos (131 mg, 0,227 mmole, 0,1 eq.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 g, 4,54 mmole, 2,0 eq.) e dioxano (30 mL). Depois de se fazer borbular azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, agitou-se a mistura reacional, a 90 °C, durante 16 h. Após a reação estar completa, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente

e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:3, para se obter **238e** (300 mg, 42 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  316,1.

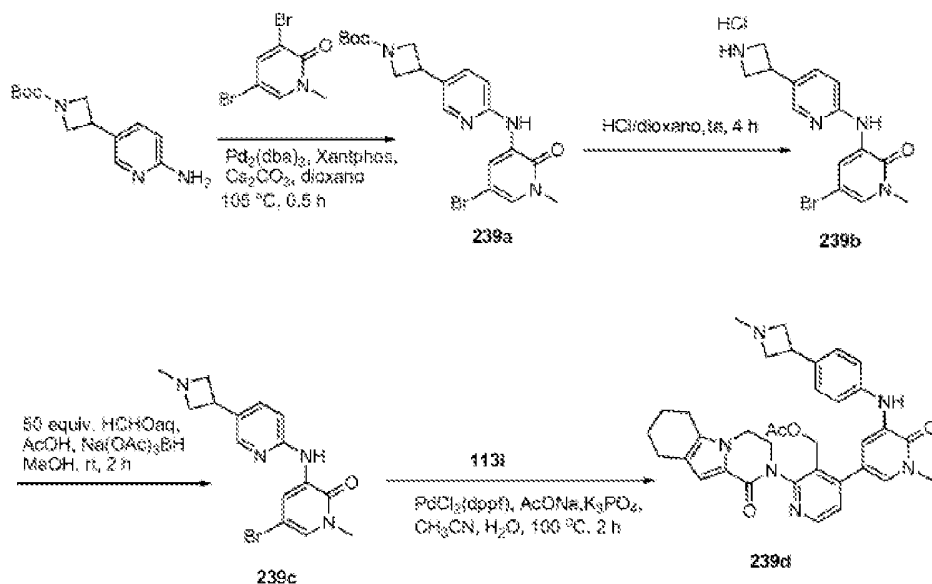
Exemplo 238f (S)-4-(1-Metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-b]-indolizin-2(3H)-il)nicotinaldeído **238f**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **238e** (150 mg, 0,48 mmole, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (459 mg, 0,95 mmole, 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39 mg, 0,048 mmole, 0,1 eq.), acetato de sódio (78 mg, 0,95 mmole, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (202 mg, 0,95 mmole, 2,0 eq.), acetonitrilo (10 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 85 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol a 40:1, para se obter **238f** (90 mg, 30 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  635,3.

Exemplo 238 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-b]-indolizin-3-ona **238**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **238f** (90 mg, 1,0 eq., 0,14 mmole), NaBH<sub>4</sub> (23 mg, 5 eq., 0,60 mmole) e metanol (5 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 minutos e parou-se a mistura reacional com água. Depois, concentraram-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **238** (60 mg, 66 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,72-4,63 (m, 4H), 4,52-4,51 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Exemplo 239a 3-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)amino)piridino-3-il)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **239a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), 3-(6-amino-piridin-3-il)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 7,2 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmole) e carbonato de céσιο (4,7 g, 14,4 mmole). Depois de se fazer borbular azoto através da suspensão resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (418 mg, 0,72 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (661 mg, 0,72 mmole). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a  $105^\circ\text{C}$ , durante 0,5 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (120 mL) e água (60 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 80 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e



concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:4, para se obter **239a**, sob a forma de um sólido amarelo (3,06 g, 98 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  435.

Exemplo 239b 3-(5-(Azetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona **239b**

Fez-se uma suspensão do composto **239a** (1,0 g, 2,3 mmole), em HCl/dioxano 4 M (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 4 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Alcalinizou-se o resíduo com NaOH aquoso e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **239b**, sob a forma de um sólido amarelo (650 mg, 84 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  335.

Exemplo 239c 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridín-2-ilamino)piridín-2(1H)-ona **239c**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 horas, uma mistura de **239b** (469 mg, 1,4 mmole), formaldeído aquoso a 37 % (4,0 g, 50 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (261 mg, 4,2 mmole) e cloreto de zinco 1 M, em etoxietano (4 mL, 4,2 mmole), em metanol (40 mL). Adicionou-se água (20 mL) à mistura e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (3 x 50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 10:1, para se obter **239c**, sob a forma de um sólido amarelo (300 mg, 83 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  349.

Exemplo 239d Acetato de (4-(1-metil-5-(4-(1-metilazetidín-3-il)fenilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **239d**

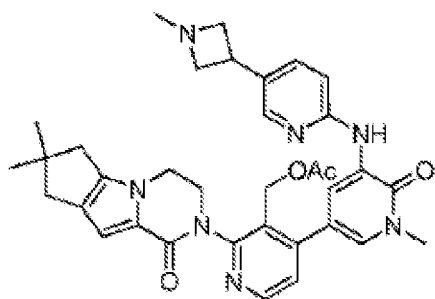
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **239c** (106 mg, 0,30 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (115 mg, 0,30 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), água (1 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argón, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 15:1, para se obter **239d**, sob a forma de um sólido branco (100 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 607,3.

Exemplo 239 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **239**

A uma solução de **239d** (100 mg, 0,16 mmole), em propan-2-ol (2 mL), tetra-hidrofurano (2 mL) e água (1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (38 mg, 1,60 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 2 h. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **239** (22,5 mg, 26 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 566,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,59 (d, J

= 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,18-4,11 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, sobreposição, 5H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H).

Exemplo 240a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-il]amino}-6-oxopiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **240**



**240a**

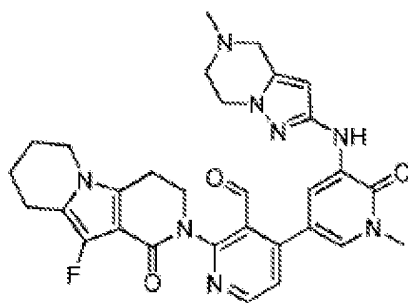
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **239c** (106 mg, 0,30 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}bórico **199e** (119 mg, 0,30 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,031 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se.

se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 15:1, para se obter **240a**, sob a forma de um sólido branco (80 mg, 48 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  622,7.

Exemplo 240 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-azetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrólo[3,5-b]-pirazin-4-ona **240**

A uma solução de **240a** (80 mg, 0,130 mmole), em propan-2-ol (2 mL), tetra-hidrofurano (2 mL) e água (1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (38 mg, 1,60 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h. A mistura reacional evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **240** (24,3 mg, 33 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  580,4. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,92-7,90 (m, 2H), 7,59 (dd,  $J = 1,5, 8,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,37-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, sobreposição, 5H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 2,60 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 241a 2-{10-Fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizín-2-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **241a**



**241a**

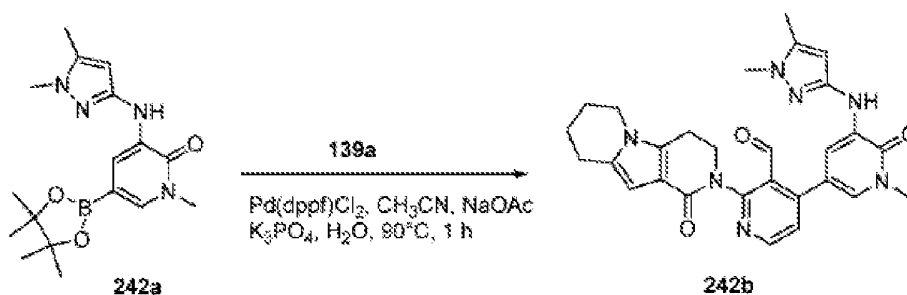
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (59,6 mg, 0,17 mmole), 1-metil-3-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **135a** (261,8 mg, 0,68 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25,0 mg, 0,030 mmole), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54,1 mg, 0,51 mmole), DMF (6 mL) e água (0,75 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 1 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **241a** (100 mg, pureza: 54 %, rendimento: 56 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 571,3.

Exemplo 241 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **241**

A uma solução de **241a** (54,0 mg, 0,095 mmole), em metanol (5 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (28,9 mg, 0,76 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 0-

25 °C, durante 1,5 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (5 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 30 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **241** (8,0 mg, 15 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  573,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H).

Exemplo 242a 3-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a** (800 mg, 2,69 mmole, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmole, 2,5 eq.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (123 mg, 0,13 mmole, 0,05 eq.), X-phos (128 mg, 0,27 mmole, 0,1 eq.), acetato de potássio (528 mg,

5,38 mmole, 2,0 eq.) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:70, para se obter **242a** (740 mg, 79 %), sob a forma de um sólido verde. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 345,3.

Exemplo 242b 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **242b**

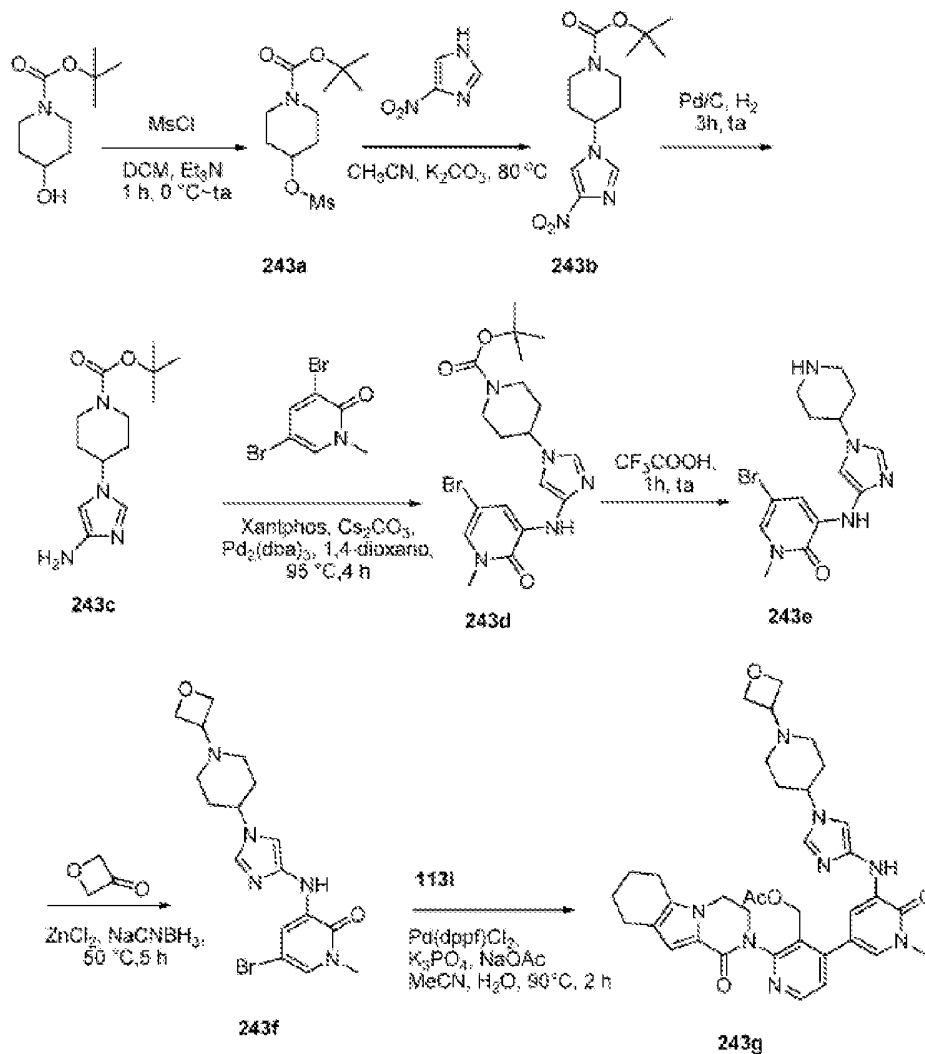
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **242a** (282 mg, 0,82 mmole, 1,5 eq.), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (180 mg, 0,55 mmole, 1,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45 mg, 0,055 mmole, 0,1 eq.), acetato de sódio (90 mg, 1,25 mmole, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (232 mg, 1,25 mmole, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **242b** (150 mg, 48 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3.

Exemplo 242 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **242**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético com **242b** (150 mg, 0,29 mmole, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (55 mg, 1,46 mmole, 5,0 eq.) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 min. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **242** (100 mg, 66 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04-8,03 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H).

Exemplo 243a 4-(Metilsulfoniloxi)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **243a**





A uma solução de 4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,0 g, 70,0 mmole), a  $0^\circ\text{C}$ , em trietilamina (9,9 g, 98 mmole) e diclorometano (100 mL), adicionou-se, gota a gota, cloreto de metano-sulfonilo (11,2 g, 98,0 mmole). Levou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e agitou-se, durante 1 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **243a**, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação (19,5 g, 100 %). EM-ESI:  $[\text{M-t-Bu}]^+$  224,1.

Exemplo 243b 4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **243b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **243a** (7,0 g, 25,1 mmole), DMF (120 mL), 4-nitro-1H-imidazol (2,80 g, 25,1 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 g, 50,2 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 120 °C, durante a noite. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo/diclorometano a 2:2:1, para se obter **243b** (2,4 g, 32,4 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 297,3.

Exemplo 243c 4-(4-Amino-1H-imidazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **243c**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **243b** (2,3 g, 7,8 mmole), paládio em carvão a 10 % (10 % de humidade, 230 mg) e etanol (40 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 3 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **243c** (2,0 g, 95 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 267,2.

Exemplo 243d 4-(4-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-1H-imidazol-1-il)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo **243d**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **243c** (2,3 g, 8,6 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,3 g, 8,6 mmole), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (789 mg, 0,86 mmole), Xantphos (994 mg, 1,72 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,6 g, 17,2 mmole) e 1,4-dioxano (80 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1), para se obter **243d**, sob a forma de um sólido oleoso amarelo (2,3 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 452,3.

Exemplo 243e 5-Bromo-1-metil-3-(1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243e**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **243d** (2,2 g, 4,88 mmole) e ácido trifluoroacético (20 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **243e** impuro (1,5 g, 88 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 352,2.

Exemplo 243f 5-Bromo-1-metil-3-(1-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **243f**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **243e** (2,2 g, 6,3 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (995 mg, 15,8 mmole), oxetan-3-ona (907 mg, 12,6 mmole), cloreto de zinco (2,1 g, 15,8 mmole) e metanol (60 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 50 °C, durante 5 h e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se água ao

resíduo e extraiu-se a mistura resultante, três vezes, com diclorometano. Depois, concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com trietilamina a 1 %, em metanol. Concentraram-se as frações contendo o produto desejado a pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano ao resíduo e filtrou-se a suspensão resultante. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **243f**, sob a forma de um sólido amarelo (800 mg, 62 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  408,2.

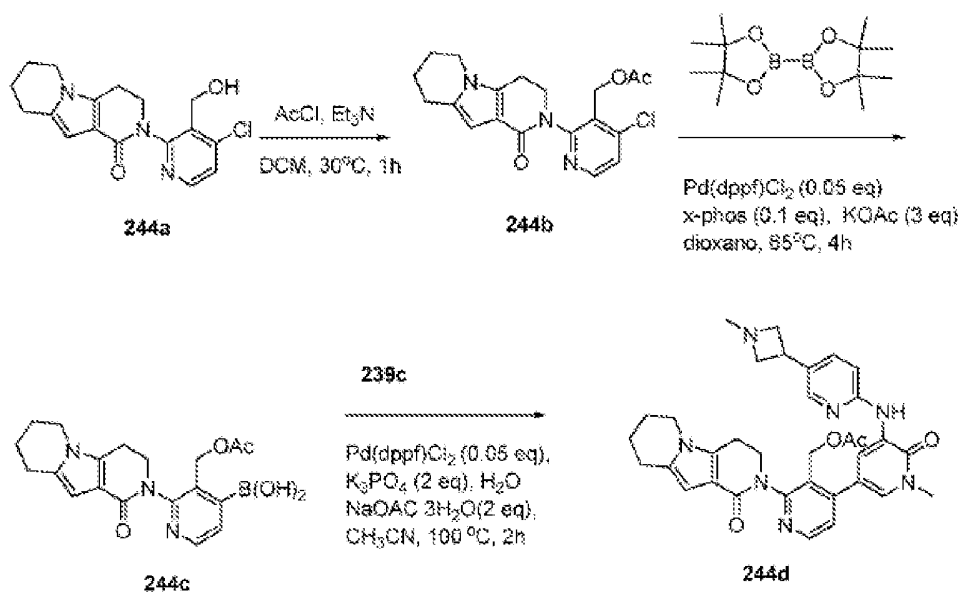
Exemplo 243g Acetato de (4-(1-metil-5-(1-(1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-il)-1H-imidazol-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **243g**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **243f** (300 mg, 0,74 mmole), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **113i** (567 mg, 1,48 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (60,5 mg, 0,074 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (314 mg, 1,48 mmole), acetato de sódio (201 mg, 1,48 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 1:1, contendo trietilamina a 0,5 %, para se obter **243g**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 20 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  667,4.

Exemplo 243 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **243**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de **243g** (80 mg, 0,12 mmole) e hidróxido de lítio (100 mg, 2,4 mmole), em *i*-propanol/THF/água (2:2:1, 8 mL). Depois, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante, três vezes, com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **243** (28,0 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,4. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,14 (bs, 1H), 4,54 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,43-4,40 (m, 4H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,77-2,76 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 6H), 1,79-1,78 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H).

Exemplo 244a 2-(4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **244a**



A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (1,0 g, 3,0 mmole), em metanol (30 mL), adicionou-se borohidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmole), a 30 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante mais 1 h e parou-se a mistura reacional com água (10 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtraram-se e evaporaram-se a pressão reduzida, para se obter **244a**, sob a forma de um sólido amarelo (920 mg, 92 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 332,3.

Exemplo 244b Acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244b**

A uma mistura de **244a** (900 mg, 2,7 mmole) e trietilamina (810 mg, 8,1 mmole), em diclorometano (30 mL), adicionou-se, gota a gota, cloreto de acetilo (630 mg, 8,1 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 30 °C, durante 1 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com

diclorometano, para se obter **244b**, sob a forma de um sólido branco (900 mg, 90 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  374,2.

Exemplo 244c Ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)piridin-4-ilborónico **244c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **244b** (900 mg, 2,4 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (3,05 g, 12 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (98 mg, 0,12 mmole), X-phos (114 mg, 0,24 mmole), acetato de potássio (720 mg, 7,2 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com éter de petróleo/acetato de etilo a 5:1 (10 mL), para se obter **244c**, sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, pureza: 60 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  384,1.

Exemplo 244d Acetato de (4-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **244d**

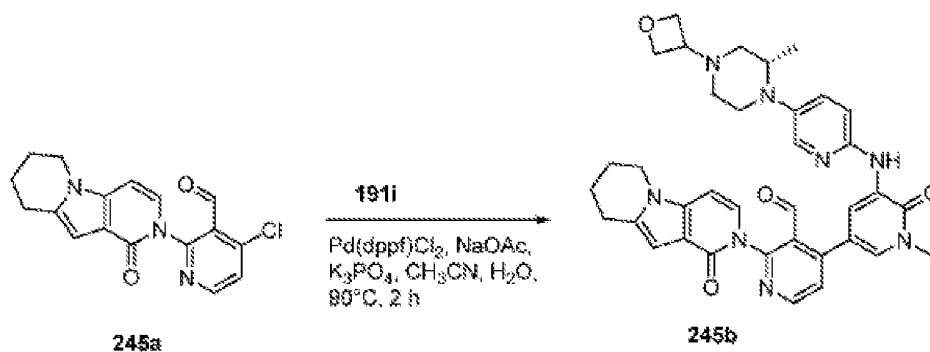
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **239c** (140 mg, 0,40 mmole), **244c** (230 mg, 0,60 mmole),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (20 mg, 0,020 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (180 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio·3H<sub>2</sub>O (120 mg, 0,80 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a

pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **244d**, sob a forma de um sólido amarelo (90 mg, 43 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  608,3.

Exemplo 244 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-azetidín-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizín-1-ona **244**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **244d** (90 mg, 0,15 mmole) e hidróxido de lítio (60 mg, 1,5 mmole), em THF/*i*-propanol (5:3, 8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (3 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (20 mL x 2). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **244** (25 mg, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  566,4. RMN do

Exemplo 245a 4-Cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirido-[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldeído **245a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]-indolizín-1(2H)-ona **112d** (1,48 g, 7,9 mmole, 1,0 eq.), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (3,48 g, 15,8 mmole, 2,0 eq.),



CuI (1,50 g, 7,9 mmole, 1,0 eq.), 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina (2,13 g, 7,9 mmole, 1,0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,18 g, 15,8 mmole, 2,0 eq.) e dioxano (50 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 24 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:2, para se obter **245a** (550 mg, 21 %), sob a forma de um sólido amarelo brilhante. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 328,1.

Exemplo 245b 4-Fluoro-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-6-(1-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-2(3H)-il)benzaldeído **245b**

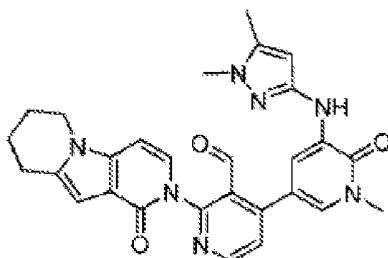
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **245a** (140 mg, 0,42 mmole, 1,0 eq.), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191i** (308 mg, 0,63 mmole, 1,5 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,042 mmole, 0,1 eq.), acetato de sódio (70 mg, 0,84 mmole, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (175 mg, 0,84 mmole, 2,0 eq.), acetonitrilo (20 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **245b** (100 mg, 36 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 647,4.

Exemplo 245 (S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-

1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **245**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **245b** (100 mg, 0,15 mmole, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (29 mg, 0,77 mmole, 5,0 eq.) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 min. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **245** (80 mg, 79 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 649,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,97 (s largo, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,56-2,54 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H).

Exemplo 246a 4-(5-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **246a**



**246a**

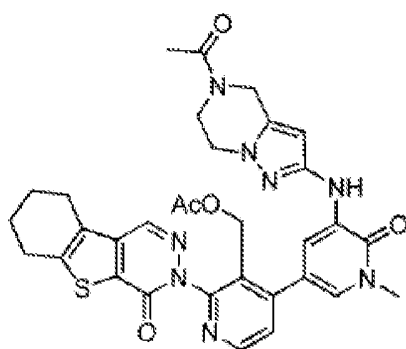
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **245a** (130 mg, 0,39 mmole, 1,0 eq.), 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **218a** (600 mg, 1,75 mmole, 4,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32 mg, 0,040 mmole, 0,1 eq.), acetato de sódio (64 mg, 0,78 mmole, 2,0 eq.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 mg, 0,78 mmole, 2,0 eq.), acetonitrilo (15 mL) e água (1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/etanol a 50:1, para se obter **246a** (38 mg, 19 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 510,3.

Exemplo 246 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **246**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **246a** (38 mg, 0,074 mmole, 1,0 eq.), NaBH<sub>4</sub> (29 mg, 0,37 mmole, 5,0 eq.) e metanol (5 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 min. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter o composto do título (18 mg, 48 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 512,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,58-6,57 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H),

4,42-4,32 (m, 2H), 4,08 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,98 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H).

Exemplo 247a Acetato de [4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **247a**



**247a**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (183 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)-metil]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-il}borónico **230i** (200 mg, 0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,05 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de

50:1 a 20:1), para se obter **247a**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 31 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  641,2.

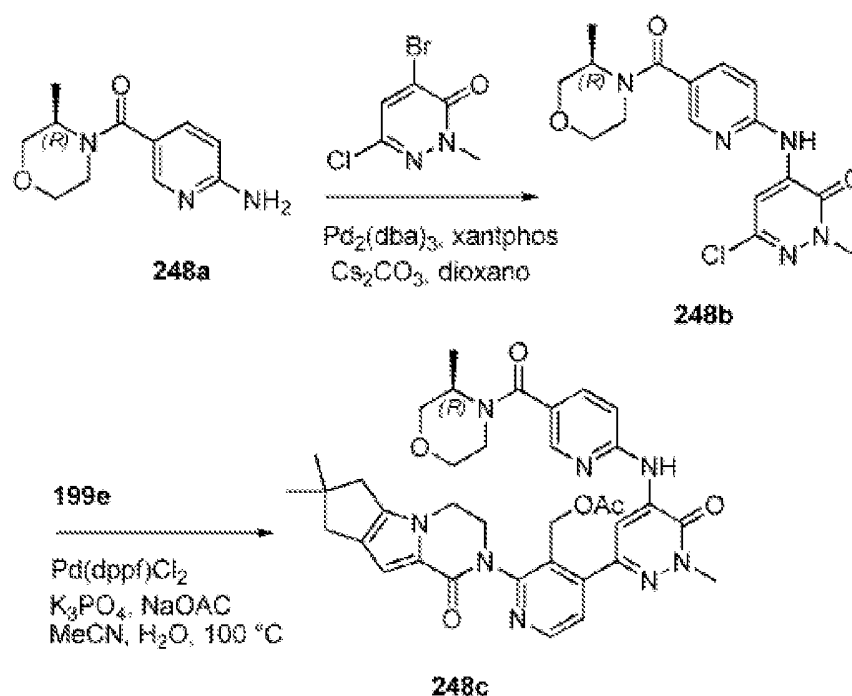
Exemplo 247 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **247**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de acetato de {4-[5-({5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il}metilo **247a** (100 mg, 0,16 mmole) e hidróxido de lítio (96 mg, 4,0 mmole), em *i*-propanol/THF/água (2:2:1,10 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Adicionou-se água (5 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante, três vezes, com diclorometano. Depois, concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **247** (51 mg, 53 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  599,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,54-8,51 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 4H).

Exemplo 248a (R)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **248a**

A uma solução de (R)-3-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmole), em etanol (25 mL), adicionou-se 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (EDCI) (3,33 g, 17,4 mmole), hidroxibenzotriazol (HOBT) (2,35 g, 17,4 mmole) e ácido 6-

aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmole). Após agitação, durante 18 h, à temperatura ambiente, filtrou-se a suspensão reacional e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 3:1, para se obter **248a**, sob a forma de um sólido branco (1,6 g, 36 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  222,3.



Exemplo 248b 6-Cloro-2-metil-4-[(5-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-2,3-di-hidropiridazin-3-ona  
**248b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), **248a** (330 mg, 1,5 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (446 mg, 2,0 mmole), carbonato de césio (978 mg, 3,0 mmole), Xantphos (88 mg, 0,15 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (68 mg, 0,075 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com

árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 30 mL) e concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2), para se obter **248b** (430 mg, 79 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  364,3.

Exemplo 248c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil]piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **248c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **248b** (364 mg, 1,0 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (596 mg, 1,5 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (73 mg, 0,10 mmole), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2,5 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com

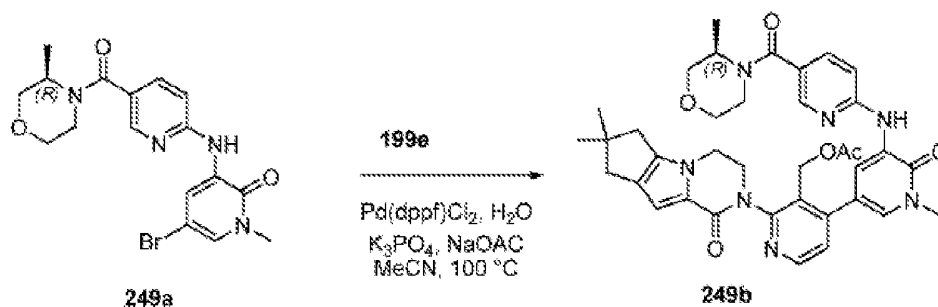
diclorometano/metanol (de 80:1 a 50:1), para se obter **248c** (250 mg, 37 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681,3.

Exemplo 248 3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta-[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **248**

A uma solução de **248c** (250 mg, 0,37 mmole), em THF/*i*-propanol/água (2,5/2/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (86 mg, 3,6 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **248** (110 mg, 48 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 639,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,85 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, ao longo de lap, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 249a (*R*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **249a**





Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (15 mL), (R)-(6-aminopiridin-3-il)-(3-metilmorfolino)metanona **248a** (332 mg, 1,5 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,8 mmole) e carbonato de céσιο (978 mg, 3,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 3 minutos, adicionou-se Xantphos (87 mg, 0,15 mmole) e tris(dibenzilide-noacetona)dipaládio(0) (69 mg, 0,075 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 50 mL) e concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2), para se obter **249a** (430 mg, 70 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  407,3.

Exemplo 249b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **249b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **249a** (407 mg, 1,0 mmole), ácido

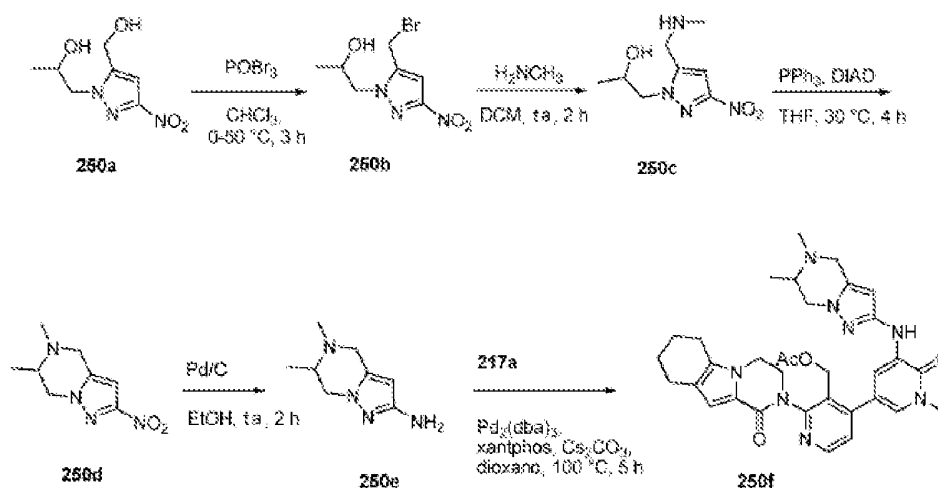
{3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2',6'</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (800 mg, 2,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (73 mg, 0,1 mmole), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmole), acetonitrilo (8 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1,5 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (20 mL) e água (20 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (20 mL x 3). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **249b** (200 mg, 29 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 680,1.

Exemplo 249 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **249**

A uma solução de **249b** (204 mg, 0,30 mmole), em THF/*i*-propanol/água (3/3/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (72 mg, 3 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (10 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão

reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, (A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  a 1 %, em água, B: acetonitrilo), para se obter **249** (85 mg, 44 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  638,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,93 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J = 2,0, 6,5$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 4,40-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,55-3,46 (m, sobreposição, 4H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 250a 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-propan-2-ol **250a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (0,57 g, 4,0 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (261 mg, 0,8 mmole) e 2-metiloxirano (20 mL). Agitou-se a mistura, a  $30^\circ\text{C}$ , durante 2 dias. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com diclorometano (100 mL). Filtrou-se a mistura resultante e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com

diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **250a** (0,40 g, 50 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  202,3.

Exemplo 250b 1-(5-(Bromometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250b**

A uma mistura de **250a** (4,0 g, 20,0 mmole), em clorofórmio (100 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se a solução de POBr<sub>3</sub> (22,9 g, 80 mmole), em clorofórmio (20 mL), ao longo de 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de 5 °C. Aqueceu-se a mistura reacional para 50 °C e agitou-se, a esta temperatura, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para 0 °C e parou-se a mistura reacional com água. A camada orgânica separou-se e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **250b** (3,3 g, 62 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  264,1.

Exemplo 250c 1-(5-((Metilamino)metil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-ol **250c**

A uma solução de **250b** (3,0 g, 11,4 mmole), em diclorometano (30 mL), adicionou-se uma solução de CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (3,0 g, 34,2 mmole, a 35 %, em água). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. Depois, a camada orgânica separou-se, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **250c** (1,9 g, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  215,3.

Exemplo 250d 5,6-Dimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **250d**

A uma mistura de **250c** (1,129 g, 5,27 mmole) e trifenilfosfina (4,14 g, 15,8 mmole), em THF anidro (40 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se uma solução de azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD) (3,19 g, 15,8 mmole), em THF (15 mL), durante um período de 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de 5 °C. Aqueceu-se a mistura reacional para 30 °C e agitou-se, a esta temperatura, durante 5 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (50 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (3 x 80 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **250d** (0,83 g, 80 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,2.

Exemplo 250e 5,6-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **250e**

A uma solução de **250d** (550 mg, 2,8 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se Ni de Raney (cerca de 600 mg). Carregou-se a mistura reacional com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, durante 2 h, à temperatura ambiente. Depois, filtrou-se através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **250e**, sob a forma de um sólido amarelo (400 mg, 86 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 167,3.

Exemplo 250f Acetato de (4-(5-(5,6-dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **250f**

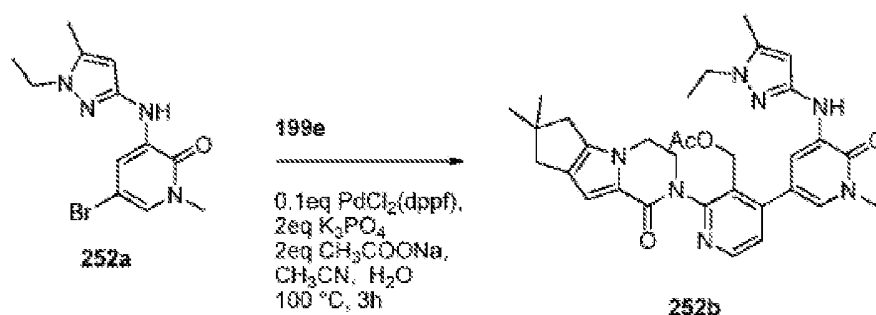
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (525 mg, 1,0 mmole), **250e** (166 mg, 1,0 mmole), carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (116 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,10 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 30 mL) e concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **250f** (80 mg, 13 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  611,4.

Exemplo 250 2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1-ona **250**

A uma solução de **250f** (75 mg, 0,123 mmole), em THF/*i*-propanol/água (4/2/2 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (15 mg, 0,62 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h. Após a reação estar completa, a mistura evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **250**, sob a forma de um sólido branco (40 mg, 57 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  569,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,96 (s largo, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d,

$J = 5,0$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,03 (t,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 3H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,24 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 252a 5-Bromo-3-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **252a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2-(1H)-ona **115a** (800 mg, 2,83 mmole), bromoetano (216 mg, 1,98 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (780 mg, 5,66 mmole) e DMF (20 mL). Aqueceu-se a mistura, a 85 °C, durante a noite. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **252a**, sob a forma de um sólido vermelho (298 mg, 37 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 311,0. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Exemplo 252b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(1-etil-5-

metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **252b**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **252a** (200 mg, 0,64 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (309 mg, 0,64 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (52,5 mg, 0,060 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (333 mg, 1,29 mmole), acetato de sódio (105 mg, 1,29 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **252b**, sob a forma de um sólido amarelo (120 mg, 27,6 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 584,3.

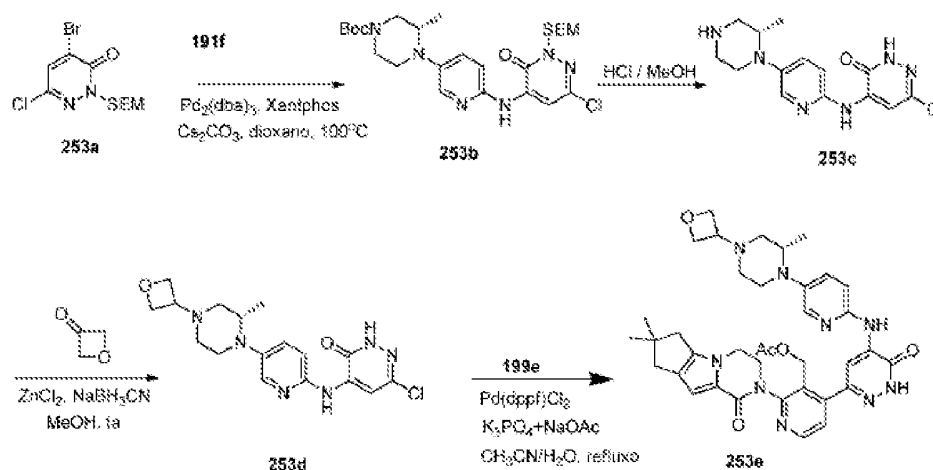
Exemplo 252 3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **252**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **252b** (120 mg, 0,21 mmole) e hidróxido de lítio (23 mg, 0,82 mmole), em THF (6 mL), *i*-propanol (4 mL) e água (2 mL). Depois, concentraram-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **252** (52 mg, 47 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,06 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,97 (t, *J* = 4,5



Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, sobreposição, 9 H).

Exemplo 253a 4-Bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazin-3(2H)-ona **253a**



Purgou-se com azoto um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e carregou-se com DMF anidro (150 mL) e 4-bromo-6-cloro-piridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmole). Arrefeceu-se a mistura reacional para  $0^\circ\text{C}$  e adicionou-se hidreto de sódio. Agitou-se a mistura reacional, a  $0^\circ\text{C}$ , durante 20 min. Após este tempo, adicionou-se cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (11,9 g, 71,6 mmole) e retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 3 h. Depois, parou-se a mistura reacional com bicarbonato de sódio aquoso, saturado (30 mL). Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (2 x 300 mL). Secaram-se os extratos com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida, para se obter **253a**, com um rendimento de 56 % (9,00 g), sob a forma de um óleo amarelo: RMN do  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 5,42 (s,

2H), 3,79 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 0,96 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 0,01 (s, 9H).

Exemplo 253b 4-(6-(6-Cloro-3-oxo-2-((2-(trimetilsilil)eto-xi)-metil)-2,3-di-hidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo **253b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-(6-amino-piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo **191f** (580 mg, 2,0 mmole), **253a** (1,36 g, 4,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (180 mg, 0,20 mmole), Xantphos (230 mg, 0,40 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 4,0 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 4:1, para se obter **253b** (1,0 g, 91 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 551,2.

Exemplo 253c (S)-6-Cloro-4-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com **253b** (551 mg, 1,0 mmole), HCl concentrado (2 mL) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **253c**, que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 321,1.

Exemplo 253d (S)-6-Cloro-4-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **253d**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com **253c** (321 mg, 1,0 mmole), 3-oxetanona (142 mg, 2,0 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (125 mg, 2,0 mmole), ZnCl<sub>2</sub> (272 mg, 2,0 mmole) e metanol (10 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se água (20 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo, para se obter **253d** (210 mg, 56 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 377,3.

Exemplo 253e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **253e**

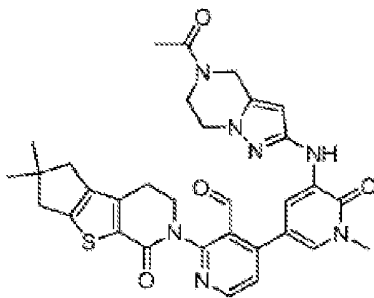
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **253d** (172 mg, 0,46 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (0,91 g, 2,29 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg, 0,92 mmole), acetato de sódio (75 mg, 0,050 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 20:1, para

se obter **253e** (100 mg, 31 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  694,3.

Exemplo 253 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **253**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **253e** (92 mg, 0,13 mmole), hidróxido de lítio (16 mg, 0,65 mmole), THF (2 mL), *i*-propanol (2 mL) e água (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se água (10 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **253** (22 mg, 26 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  652,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 3,0$  Hz, 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,65-4,58 (m, 3H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,55-3,53 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 3H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,09 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Exemplo 254a 4-[5-({5-Acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]piperazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1-(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **254a**



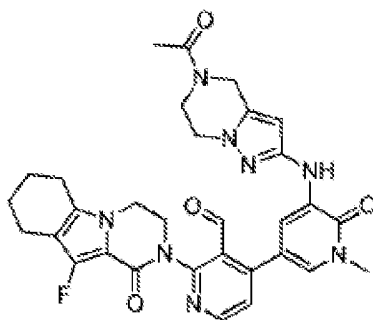
### 254a

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (344 mg, 0,83 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (202 mg, 0,56 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,028 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (235 mg, 1,11 mmole), acetato de sódio (91 mg, 1,11 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **254a** (400 mg, impuro), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

Exemplo 254 3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazol-[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **254**

A uma solução de **254a** (98 mg, 0,16 mmole), em metanol e diclorometano, adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (13 mg, 0,33 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Parou-se a mistura reacional com uma solução aquosa de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **254** (53 mg, 54 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,9. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, T = 80 °C) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,92 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 3H), 4,46-4,45 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 255a 4-(5-(5-Acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **255a**



**255a**

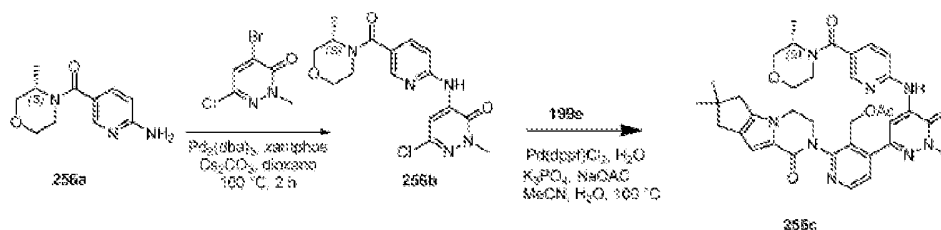
Seguindo o procedimento descrito no exemplo 246 e a partir de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-

pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (200 mg, 0,575 mmole) e 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (356 mg, 0,863 mmole), obteve-se **255a**, sob a forma de um óleo vermelho (320 mg, 93 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  599,3.

Exemplo 255 2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino-[1,2-a]indol-1-ona **255**

Seguindo o procedimento descrito no exemplo **254** e a partir de **255a** (200 mg, 0,334 mmole), obteve-se **255**, sob a forma de um sólido branco (55,5 mg, 28 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  601,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , T = 80 °C)  $\delta$  8,45 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 2H), 7,33 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 7,30 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,70-4,63 (m, 3H), 4,46 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 4,10-3,86 (m, sobreposição, 8H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,79-1,67 (m, 4H).

Exemplo 256a (S)-(6-Aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona **256a**



A uma solução de (S)-3-metilmorfolina (1,5 g, 15,0 mmole), em etanol (20 mL), adicionou-se EDCI (3,33 g, 17,4 mmole), HOBt (2,35 g, 17,4 mmole) e ácido 6-aminonicotínico (2,07 g, 15,0 mmole), à temperatura ambiente. Após

agitação, durante 18 h, filtrou-se a suspensão resultante. Purificou-se o sólido por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, até unicamente acetato de etilo, para se obter **256a** (1,0 g, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: (M+H)<sup>+</sup> 222,3.

Exemplo 256b (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolino-4-carbonil piridino-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **256b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (10 mL), **256a** (111 mg, 0,50 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (134 mg, 0,60 mmole), carbonato de céσιο (326 mg, 1,0 mmole), Xantphos (29 mg, 0,05 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (23 mg, 0,025 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 30 mL) e concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2), para se obter **256b** (140 mg, 77 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 364,3.

Exemplo 256c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **256c**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um



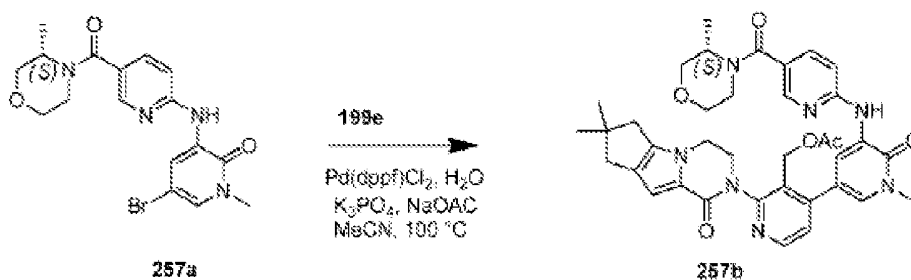
condensador de refluxo, com **256b** (140 mg, 0,38 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 mg, 0,40 mmole), acetato de sódio (33 mg, 0,40 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaládio(II) (15 mg, 0,020 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 2,5 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e diluiu-se com diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano:/metanol a 60:1, para se obter **256c** (90 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 681,3.

Exemplo 256 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta-[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **256**

A uma solução de **256c** (90 mg, 0,13 mmole), em THF/*i*-propanol/água (2,0/1/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (31 mg, 1,3 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (15 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o

filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **256** (40 mg, 48 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  639,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J = 2,0, 6,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,42-4,27 (m, 4H), 4,02-3,88 (m, sobreposição, 6H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 257a (S)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(3-metilmorfolino-4-carbonil)piridino-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **257a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (S)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona (222 mg, 1,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmole), carbonato de céσιο (652 mg, 2 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (58 mg, 0,10 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (46 mg, 0,050 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 30 mL) e concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida.

Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:2), para se obter **257a** (280 mg, 69 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  407,3.

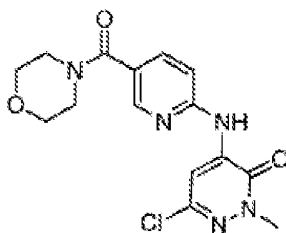
Exemplo 257b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-{[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **257b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **257a** (203 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,6 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (18 mg, 0,025 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2,5 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentraram-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (20 mL) e água (20 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **257b** (160 mg, 47 %), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  680,1.

Exemplo 257 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **257**

A uma solução de **257b** (157 mg, 0,23 mmole), em THF/*i*-propanol/água (2/2/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (55 mg, 2,3 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Verteu-se a mistura em água (15 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 1 %, em água; B: acetonitrilo), para se obter **257** (52 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0, 6,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 4H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,74-3,66 (m, sobreposição, 5H), 3,55-3,46 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H).

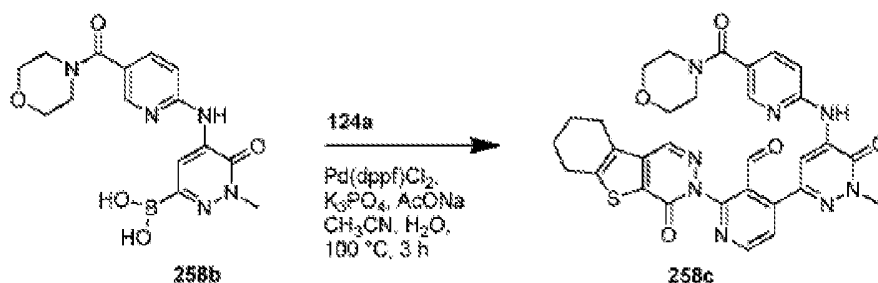
Exemplo 258a 6-Cloro-2-metil-4-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-2,3-di-hidropiridazin-3-ona **258a**



**258a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), (6-amino-piridin-3-il)(morfolino)-metanona (2,07 g, 10,0 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **111a** (3,35 g, 15,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (915 mg, 1,0 mmole), Xantphos (578 mg, 1,0 mmole) e carbonato de césio (6,52 g, 20 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 8 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 20 mL). Secaram-se os filtrados combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **258a** (2,45 g, 51 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 350,1.

Exemplo 258b Ácido 1-metil-5-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6- di-hidropiridazin-3-ilborónico **258b**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **258a** (2,0 g, 5,73 mmole, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaboro-lano) (7,56 g, 28,6 mmole, 5,0 eq.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (465 mg, 0,57 mmole, 0,1 eq.), X-phos (461 mg, 1,14 mmole, 0,2 eq.), acetato de potássio (1,11 g, 11,4 mmole, 2,0 eq.) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 50 °C, durante 6 h.

Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:3, para se obter **258b** (1,70 g, 83 %), sob a forma de um sólido amarelo, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM: [M+H]<sup>+</sup> 360,1.

Exemplo 258c 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído  
**258c**

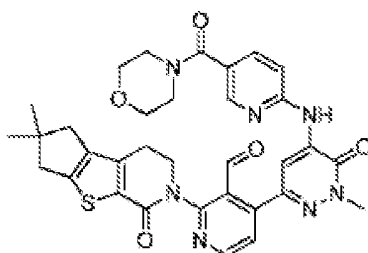
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridino-3-carbaldeído **124a** (100 mg, 0,29 mmole), **258b** (128 mg, 0,36 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,031 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123 mg, 0,58 mmole), acetato de sódio (57 mg, 0,58 mmole), acetonitrilo (30 mL) e água (3 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 1:3, para se obter **258c**, sob a forma de um sólido amarelo (45 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,2.

Exemplo 258 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona  
**258**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de **258c** (45 mg, 0,071 mmole), NaBH<sub>4</sub> (8 mg, 0,21 mmole) e metanol (7 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água (5 mL) e concentrou-se a pressão reduzida.

Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **258** (24 mg, 53 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  627,2. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,65 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,67 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,85 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,52-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 8H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,89-2,84 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 4H).

Exemplo 259a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxopiridazin-3-il]piridino-3-carbaldeído **259a**



**259a**

Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (144 mg, 0,40 mmole), ácido 1-metil-5-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilborónico **258a** (215 mg, 0,60 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16 mg, 0,020 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (1,5 mL). Depois de três ciclos

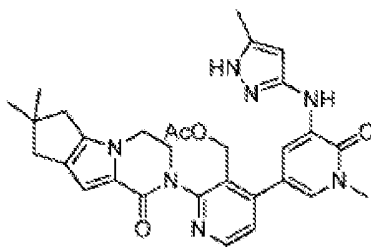
de vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **259a**, sob a forma de um sólido amarelo (80 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 640,3.

Exemplo 259 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **259**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **259a** (80 mg, 0,12 mmole), NaBH<sub>4</sub> (14 mg, 0,36 mmole) e metanol (5 mL). Depois, parou-se com salmoura (5 mL) e evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **259**, sob a forma de um sólido branco (38 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 642,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 8H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 260a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **260a**





**260a**

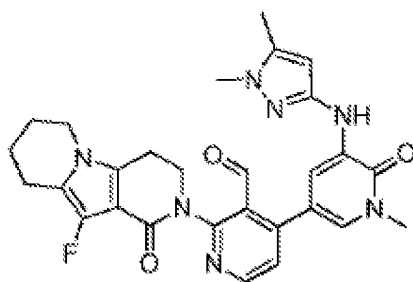
Carregou-se um frasco de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **218a** (201 mg, 0,71 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-4-il}borónico **199e** (282 mg, 0,71 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (51 mg, 0,07 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (301 mg, 1,42 mmole), acetato de sódio (116 mg, 1,42 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com metanol/diclorometano a 1:20, para se obter **260a**, sob a forma de um sólido vermelho (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,3.

Exemplo 260 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-*b*]pirazin-4-ona **260**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **260a** (150 mg, 0,27 mmole) e hidróxido de lítio (13 mg, 0,54 mmole), em THF (6 mL), *i*-propanol (4 mL) e água (2 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Depois, extraiu-se com

diclorometano (2 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **260** (28 mg, 20 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  514,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,76 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,83 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (s, 6 H).

Exemplo 261a 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{10-fluoro-1-oxo-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirido[3,4-b]indolizin-2-il}piridino-3-carbaldeído **261a**



**261a**

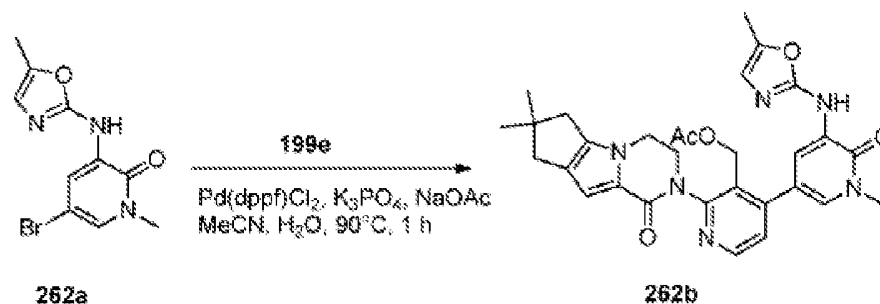
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (97 mg, 0,28 mmole), 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona **218a** (192,6 mg, 0,56 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (54,9 mg, 0,060 mmole), tri(ciclo-hexil)fosfina (50,2 mg, 0,18 mmole),  $Cs_2CO_3$  (182,6 mg, 0,56 mmole), dioxano (8 mL) e água (0,25 mL). Depois de três ciclos de

vácuo/pulverização com árgon, agitou-se a mistura, a 110 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 35:1, para se obter **261a** (90 mg, 61 %), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  530,2.

Exemplo 261 2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **261**

A uma solução de **261a** (90,0 mg, 0,17 mmole), em metanol (5 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (64,6 mg, 1,7 mmole), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, durante 0,5 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (2 mL) e evaporou-se *in vacuo*. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **261** (47,0 mg, 52 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  532,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H).

Exemplo 262a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metiloxazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **262a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-metiloxazol-2-amina (276 mg, 2,82 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (753 mg, 2,82 mmole), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (256 mg, 0,28 mmole), Xantphos (324 mg, 0,56 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 5,64 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 92 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **262a**, sob a forma de um sólido branco (702 mg, 88 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284,1.

Exemplo 262b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3-oxazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **262b**

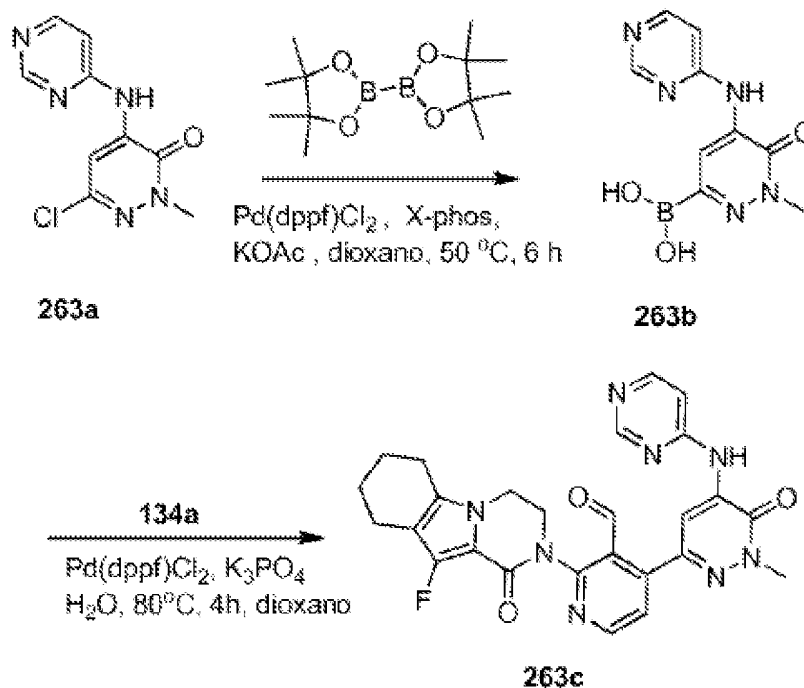
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **262a** (150 mg, 0,53 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatrici-

clo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (421 mg, 1,06 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (37 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (225 mg, 1,06 mmole), acetato de sódio (87 mg, 1,06 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **262b**, sob a forma de um sólido amarelo (100 mg, 34 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,9.

Exemplo 262 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **262**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de **262b** (100 mg, 0,18 mmole) e hidróxido de lítio (108 mg, 4,5 mmole), em *i*-propanol/THF/água (4/4/2 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Adicionou-se água (5 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante, três vezes, com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **262**, sob a forma de um sólido branco (21,0 mg, 23 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 515,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,19 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,84 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 263a 6-Cloro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **263a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (150 mL), pirimidin-4-amina (1,7 g, 18,0 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (4,0 g, 18,0 mmole) e carbonato de céσιο (11,74 g, 36,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (1,04 g, 1,8 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (823 mg, 0,9 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 50 mL). Concentraram-se os filtrados combinados e lavou-se o resíduo com acetonitrilo (5 mL), para se obter **263a** (2,99 g, 70 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM: [M+H]<sup>+</sup> 238.

Exemplo 263b Ácido 1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidropiridazin-3-il-borónico **263b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **263a** (500 mg, 2,11 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,68 g, 10,6 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0,20 mmole), X-phos (170 mg, 0,40 mmole), acetato de potássio (410 mg, 4,21 mmole) e dioxano (30 mL). Submeteu-se o sistema a 3 ciclos de vácuo/pulverização com argon e agitou-se, a 50 °C, durante 6 h. A CL/EM indicou que **263a** estava totalmente convertido para **263b**.

Exemplo 263c 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidropiridazin-3-il)nicotinaldeído **263c**

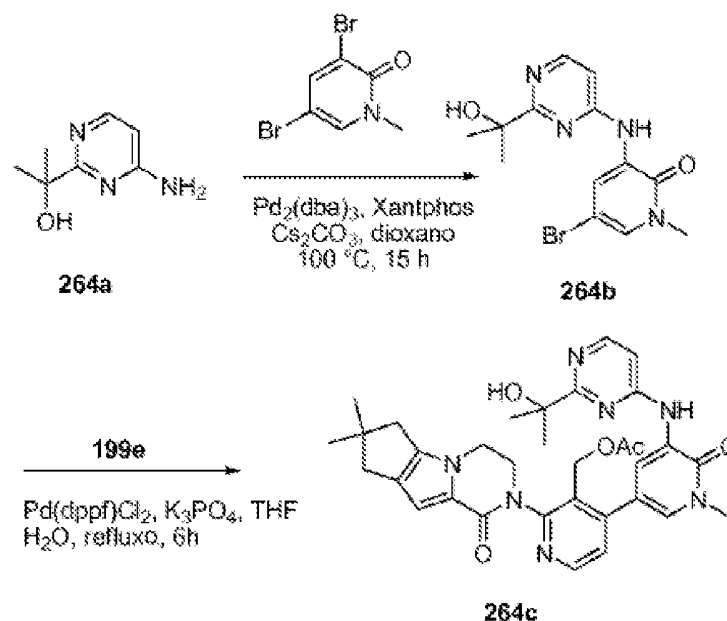
A uma mistura de **263b**, à temperatura ambiente, adicionou-se 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazin[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (300 mg, 0,90 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (170 mg, 0,20 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103 mg, 0,40 mmole) e água (2 mL). Submeteu-se, novamente, o sistema a 3 ciclos de vácuo/pulverização com argon e agitou-se, a 80 °C, durante 4 h. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional, para a temperatura ambiente, diluiu-se com água (30 mL) e filtrou-se. Extraiu-se o filtrado com diclorometano (2 x 30 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 40:1 a 20:1), para se obter **263c**, sob a forma de um sólido amarelo (210 mg, 45 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 515,3.

Exemplo 263 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **263**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **263c** (100 mg, 0,19 mmole), NaBH<sub>4</sub> (30 mg, 0,78 mmole) e metanol (20 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 0,5 h. Depois, diluiu-se com água (30 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (2 x 30 mL) e secaram-se os extratos combinados de diclorometano e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **263**, sob a forma de um sólido branco (67 mg, 68 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 517,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,0, 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 1,781,76 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H).



Exemplo 264a 2-(4-Aminopirimidin-2-il)propan-2-ol **264a**



A uma solução de 4-aminopirimidino-2-carboxilato de etilo (840 mg, 5,0 mmole), em tetra-hidrofurano anidro (50 mL), arrefecida a  $-20^\circ\text{C}$ , adicionou-se uma solução de brometo de metilmagnésio, em THF (8,5 mL, 25,0 mmole, 3,0 M), durante um período de 5 minutos. Agitou-se a mistura reacional, a  $0^\circ\text{C}$ , durante mais 2 h. Depois, parou-se a mistura reacional com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (20 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (5 x 40 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anidro, filtraram-se e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa, para se obter **264a**, sob a forma de um sólido amarelo (240 mg, 32 %) EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  154,1.

Exemplo 264b 5-Bromo-3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirimidin-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **264b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um

condensador de refluxo, com **264a** (300 mg, 2,0 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (182 mg, 0,20 mmole), Xantphos (231 mg, 0,40 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,30 g, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 15 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1 e depois purificou-se por cromatografia em fase inversa, para se obter **264b**, sob a forma de um sólido branco (200 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 339,0.

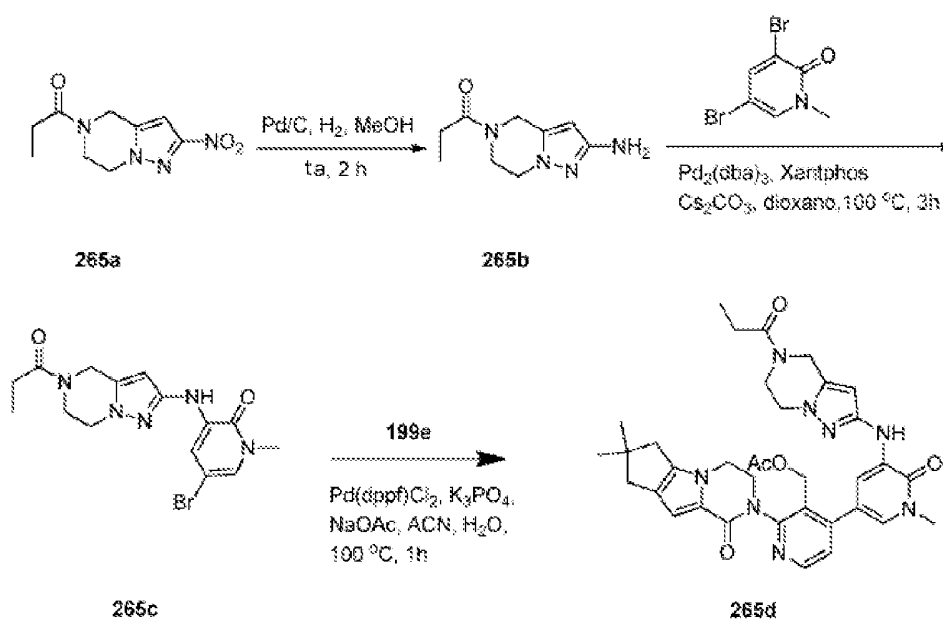
Exemplo 264c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[2-(2-hidropropan-2-il)pirimidin-4-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)piridin-3-il)metilo **264c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **264b** (170 mg, 0,50 mmole), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), água (0,5 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 6 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **264c**, sob a forma de um sólido castanho (200 mg, 54 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

Exemplo 264 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol-[3,5-b]pirazin-4-ona **264**

A uma solução de **264c** (170 mg, 0,27 mmole), em tetra-hidrofurano (10 mL) e água (2 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (64 mg, 3,0 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 35 °C, durante 2 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **264** (86 mg, 46 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  570,1. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,94 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,14 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, sobreposição, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, sobreposição, 6H).

Exemplo 265a 1-(2-Nitro-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265a**



A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazina **209a** (200 mg, 1,19 mmole), em diclorometano (8 mL), adicionou-se Et<sub>3</sub>N (240 mg, 2,38 mmole). Após agitação, durante 5 minutos, adicionou-se uma solução de cloreto de propionilo (121 mg, 1,31 mmole), em diclorometano (2 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Lavou-se a mistura com água e salmoura, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **265a** (260 mg, 98 %), sob a forma de um sólido branco, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 225,0.

Exemplo 265b 1-(2-Amino-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propan-1-ona **265b**

A uma solução de **265a** (260 mg, 1,16 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se Pd/C a 10 % (26 mg). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com H<sub>2</sub>. Após agitação, durante 2 h, a análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **265b**, sob a forma de um sólido amarelo (225 mg, 99 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 195,1.

Exemplo 265c 5-Bromo-1-metil-3-(5-propionil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **265c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **265b** (200 mg, 1,03 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (414 mg, 1,55 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47 mg, 0,052 mmole), Xantphos (60 mg, 0,103 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (671,6 mg, 2,06 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 80:1, para se obter **265c** (280 mg, 72 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 380,2.

Exemplo 265d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-6-oxo-5-({5-propanoil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **265d**

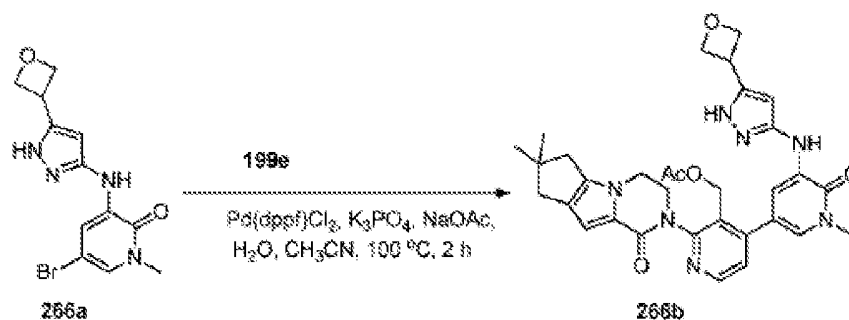
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **265c** (200 mg, 0,53 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,10 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (19 mg, 0,0263 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (223 mg, 1,052 mmole), acetato de sódio (86 mg, 1,052 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (5 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **265d** (100 mg, 29 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653,3.

Exemplo 265 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **265**

A uma solução de **265d** (100 mg, 0,153 mmole), em THF (3 mL), *i*-propanol (3 mL) e água (5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (37 mg, 1,53 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Concentrou-se a mistura a pressão

reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **265** (50 mg, 54 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  611,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ , T = 80 °C)  $\delta$  8,45 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,35 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,97-3,87 (m, sobreposição, 5H), 3,58 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 4H), 1,22 (s, 6H), 1,03 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 3H).

Exemplo 266a 5-Bromo-1-metil-3-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)piridin-2(1H)-ona **266a**



Seguindo o esquema de reação da figura 26, preparou-se **266a**.

Exemplo 266b Acetato de (2'-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-5-((5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)amino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **266b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **266a** (33 mg, 0,10 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (60 mg, 0,15 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,010 mmole),

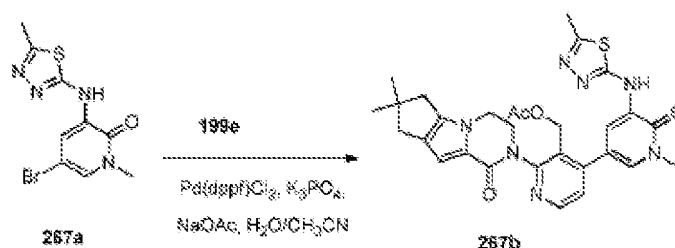
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg, 0,20 mmole), acetato de sódio (16 mg, 0,20 mmole), acetonitrilo (6 mL), água (0,1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **266b**, sob a forma de um sólido branco (17 mg, 28 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,4.

Exemplo 266 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **266**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **266b** (15 mg, 0,025 mmole) e hidróxido de lítio (6 mg, 0,25 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **266** (4,5 mg, 33 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 3H), 1,29 (s, 6H).



Exemplo 267a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **267a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 10,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,00 g, 15,0 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (916 mg, 1,0 mmole), Xantphos (1,16 g, 2,0 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,52 g, 20,0 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **267a** (2,2 g, 73 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  301,2.

Exemplo 267b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **267b**

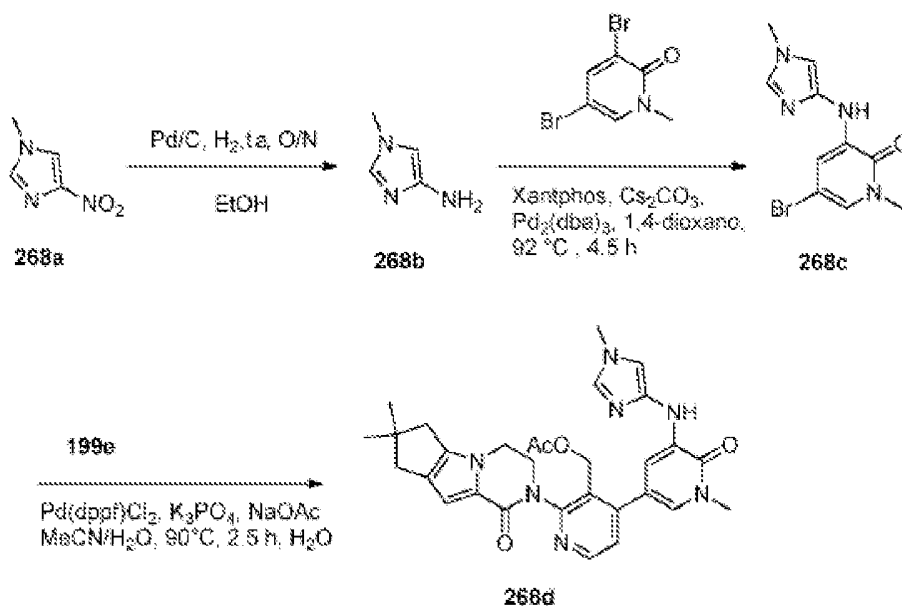
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **267a** (150 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (640 mg, 1,5 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$

(37 mg, 0,050 mmole),  $K_3PO_4$  (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **267b** (80 mg, 28 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  574,2.

Exemplo 267 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **267**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com **267b** (80 mg, 0,14 mmole), hidróxido de lítio (17 mg, 0,70 mmole), THF (2 mL), *i*-propanol (2 mL) e água (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água (5 mL), extraiu-se com diclorometano (10 mL x 3) e concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **267** (32 mg, 43 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  532,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,92 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,22-4,17 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

Exemplo 268a 1-Metil-4-nitro-1H-imidazol **268a**



A uma mistura de 4-nitro-1H-imidazol (2,0 g, 17,7 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,67 g, 26,5 mmole), em acetonitrilo (20 mL), adicionou-se, gota a gota, iodometano (1,3 mL, 3,0 g, 21,2 mmole), enquanto se agitava, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura resultante, a 60 °C, durante a noite. Depois, evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (20 mL). Extraiu-se a mistura com diclorometano (2 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **268a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,8 g, 82 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 128,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Exemplo 268b 1-Metil-1H-imidazol-4-amina **268b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com **268a** (1,6 g, 12,6 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 160 mg) e etanol (15 mL). Despejou-se o frasco,

carregou-se com hidrogênio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante a noite. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **268b** (1,2 g, 98 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  98,2.

Exemplo 268c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il-amino)piridin-2(1H)-ona **268c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (50 mL), **268b** (1,1 g, 11,3 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 11,3 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,0 g, 1,13 mmole), Xantphos (1,3 g, 2,26 mmole) e carbonato de césio (7,3 g, 22,6 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 92 °C, durante 4,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 100:1 a 50:1), para se obter **268c** (2,4 g, 76 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  283,1.

Exemplo 268d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **268d**

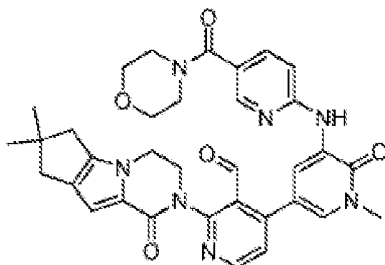
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **268c** (150 mg, 0,53 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (80,4 mg, 0,21 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>

(17,2 mg, 0,021 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (89 mg, 0,42 mmole), acetato de sódio (57,1 mg, 0,42 mmole), água (0,2 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 30:1 a 20:1), para se obter **268d** (110 mg, 37,2 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,4.

Exemplo 268 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**268**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de **268d** (100 mg, 0,18 mmole) e hidróxido de lítio (189 mg, 4,5 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4,0 mL) e água (1,0 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Adicionou-se água (5 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **268** (19,8 mg, 22 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (*d*, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (*s*, 1H), 7,44 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (*s*, 1H), 7,36 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (*d*, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,95 (*s*, 1H), 6,56 (*s*, 1H), 5,12-5,10 (*m*, 1H), 4,44-4,41 (*m*, 2H), 4,22-4,18 (*m*, 3H), 3,84-3,82 (*m*, 1H), 3,60 (*s*, 3H), 3,59 (*s*, 3H), 2,59-2,56 (*m*, 2H), 2,44-2,42 (*m*, 2H), 1,22 (*s*, 6H).

Exemplo 269a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **269a**



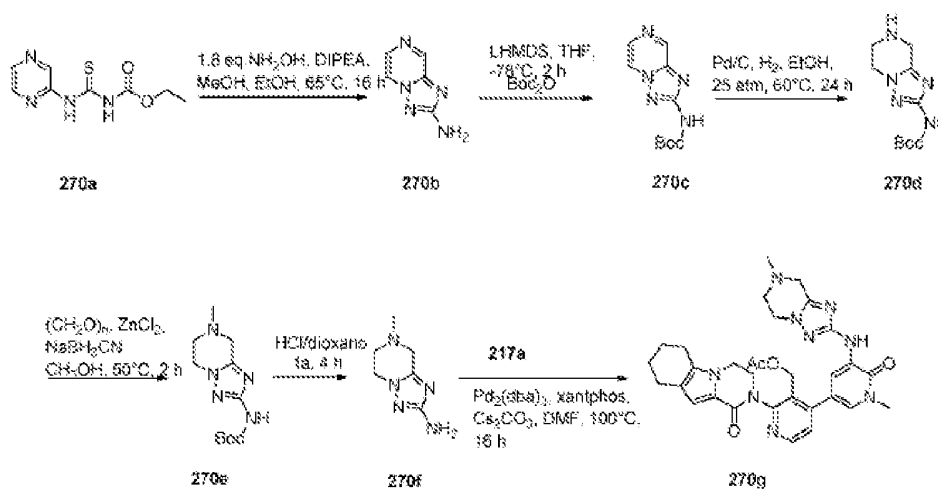
**269a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **108a** (100 mg, 0,29 mmole), 1-metil-3-(5-(morfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c** (192 mg, 0,44 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,015 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (123 mg, 0,58 mmole), acetato de sódio (47 mg, 0,58 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (5 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol a 40:1), para se obter **269a** (150 mg, 83 %) sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 621,8.

Exemplo 269 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]-pirazin-4-ona **269**

A uma solução de **269a** (150 mg, 0,24 mmole), em diclorometano (5 mL) e metanol (5 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (18,2 mg, 0,482 mmole). Após agitação, à temperatura ambiente, durante 1 h, parou-se a mistura reacional com NH<sub>4</sub>Cl aquoso (10 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 20 mL). Lavaram-se os extratos combinados com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentraram-se a pressão reduzida e purificaram-se por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **269** (114 mg, 76 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 624,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62-3,60 (sobreposição, m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 270a N-[(Pirazin-2-il) carbamotioil] carbamato de etilo **270a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com pirazin-2-amina (7,6 g, 80,0 mmole, 1,0 eq.), carbonoisotiocianatidato de O-etilo (12,5 g, 95,4 mmole, 1,2 eq.) e dioxano (150 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Após a reação estar completa, concentrou-se para um volume de cerca de 20 mL a pressão reduzida e filtrou-se a suspensão resultante. Recolheu-se o sólido e lavou-se com acetato de etilo (3 x 20 mL), para se obter **270a** (14,0 g, 77 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  227,3.

Exemplo 270b [1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **270b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **270a** (6,00 g, 26,43 mmole, 1,0 eq.), cloridrato de hidroxilamina (3,32 g, 47,52 mmole, 1,8 eq.), DIPEA (12 mL), etanol (40 mL) e metanol (40 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 65 °C, durante 16 horas. Após a reação estar completa, arrefeceu-se para a temperatura



ambiente e concentrou-se para um volume de cerca de 20 mL a pressão reduzida. Recolheu-se a suspensão resultante por filtração e lavou-se o sólido com diclorometano/etanol a 60:1 (50 mL), para se obter **270b** (3,3 g, 92 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  136,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 8,70 (dd,  $J = 1,0, 4,0$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,47 (s, 2H).

Exemplo 270c [1,2,4]Triazol[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de terc-butilo **270c**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **270b** (2,00 g, 14,8 mmole, 1,0 eq.),  $Boc_2O$  (3,87 g, 17,77 mmole, 1,2 eq.) e THF anidro (60 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com  $N_2$ . Arrefeceu-se a mistura reacional para  $-78$  °C, seguido da adição de LHMDS (37,0 mL, 37,0 mmole, 2,5 eq., 1,0 M, em THF). Depois de se agitar a mistura reacional, a  $-78$  °C, durante 2 horas, parou-se com uma solução aquosa, saturada de  $NH_4Cl$  (30 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:4, para se obter **270c** (1,87 g, 53 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M-t-Bu]^+$  180,0. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 1,25 (s, 9H).

Exemplo 270d 5,6,7,8-Tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo **270d**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com azoto e carregou-se com **270c** (1,0 g, 4,25 mmole), carvão em paládio a 20 % (10 % de humidade, 200 mg) e etanol (40 mL). Depois, despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso (25 atm) e agitou-se, a 60 °C, durante 24 h. Retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **270d** (700 mg, 68 %). EM-ESI: [M-*t*-Bu]<sup>+</sup> 184,0.

Exemplo 270e 7-Metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirazin-2-il-carbamato de *terc*-butilo **270e**

Seguindo o procedimento do exemplo **191i** e a partir de **270d** (500 mg, 2,1 mmole, 1,0 eq.), paraformaldeído (630 mg, 21,0 mmole, 10,0 eq.), ZnCl<sub>2</sub>/éter de dietilo (2,1 mL, 2,1 mmole, 1,0 M), NaBH<sub>3</sub>CN (390 mg, 6,3 mmole, 3,0 eq.) e metanol (20 mL), obteve-se **270e**, sob a forma de um sólido amarelo (500 mg, 94 %). EM-ESI: [M-*t*Bu]<sup>+</sup> 198,0.

Exemplo 270f 7-Metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirazin-2-amina **270f**

Seguindo o procedimento do exemplo **131e** e a partir de **270e** (500 mg, 1,97 mmole), a desproteção de Boc com ácido, originou **270f**, sob a forma de um sólido amarelo (200 mg, 66 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 154,1.

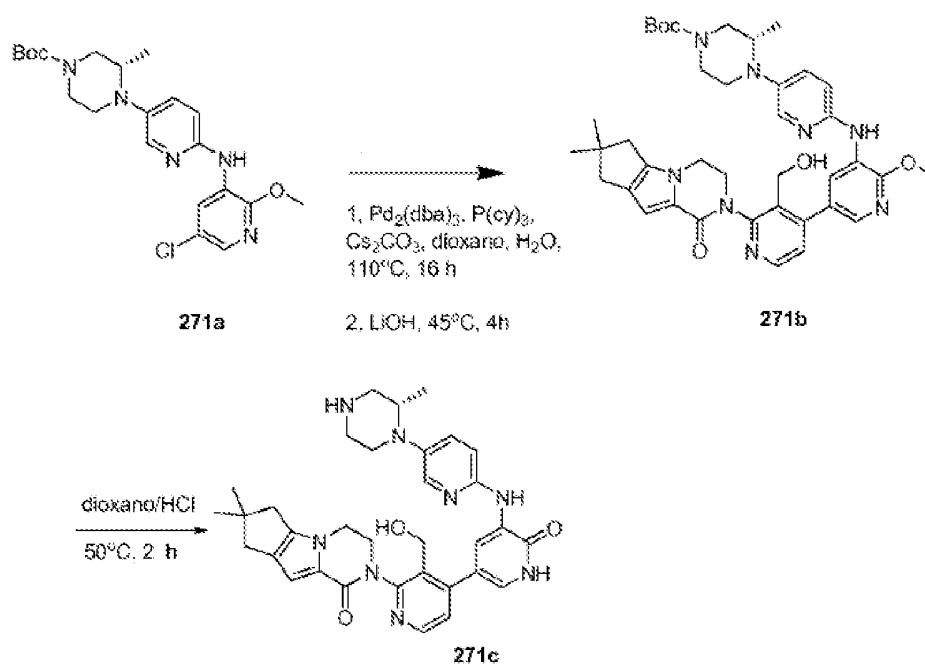
Exemplo 270g Acetato de (4-(1-metil-5-(7-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **270g**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **270f** (100 mg, 0,65 mmole, 1,7 eq.), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **217a** (200 mg, 0,38 mmole, 1,0 eq.), DMF (10 mL) e carbonato de céσιο (499 mg, 1,52 mmole, 4,0 eq.). Depois de se fazer borbulhar azoto através da solução resultante, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (44 mg, 0,076 mmole, 0,20 eq.) e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0) (35 mg, 0,038 mmole, 0,10 eq.). Submeteu-se a mistura reacional a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 16 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (50 mL) e água (10 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **270g** (90 mg, 41 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,3.

Exemplo 270 2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-di-hidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **270**

Seguindo o procedimento para o exemplo 241 e a partir de **270g** (90 mg, 0,15 mmole), obteve-se **270**, sob a forma de um sólido branco (47 mg, 56 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  556,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,24-4,02 (m, 5H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, sobreposição, 5H), 2,87 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 4H).

Exemplo 271a 4-(6-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-ilamino)piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **271a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), 4-(6-amino-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo **101h** (2,04 g, 7,0 mmole), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,8 g, 12,6 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (640 mg,

0,70 mmole), Xantphos (404,6 mg, 0,70 mmole) e carbonato de céσιο (4,56 g, 14,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 4 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:3, para se obter **271a** (1,7 g, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 434,2.

Exemplo 271b (3*S*)-4-(6-{[5-(2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il]amino}piridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **271b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **271a** (650 mg, 1,50 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,79 g, 4,5 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137,2 mg, 0,15 mmole), P(*ci*)<sub>3</sub> (167,4 mg, 0,60 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978 mg, 3,0 mmole), dioxano (20 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, durante 16 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (1,89 g, 45 mmole) e água (2,0 mL). Agitou-se a mistura resultante, a 45 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 3:1, para se obter **271b** (290 mg, 27 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 709,3.

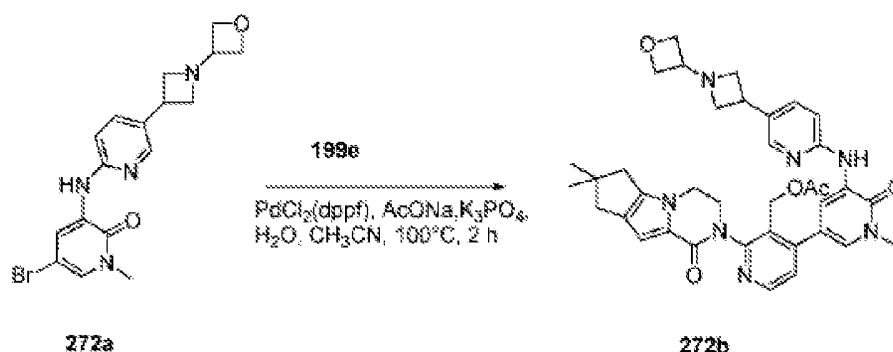
Exemplo 271c 10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **271c**

Agitou-se, a 50 °C, durante 2 h, uma solução de **271b** (286,6 mg, 0,40 mmole), em dioxano/HCl (30 mL). Evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **271c** (450 mg, impuro), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 595,3.

Exemplo 271 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **271**

A uma solução de **271c** (450 mg, 0,75 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se oxetan-3-ona (162 mg, 2,25 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (141,8 mg, 2,25 mmole) e ZnCl<sub>2</sub> (306 mg, 2,25 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 3 h. A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL) e concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **271** (23,0 mg, 8,8 %, ao longo de duas etapas), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 651,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,72-4,69 (m, 5H), 4,54-4,53 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, sobreposição, 7H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Exemplo 272a 5-Bromo-1-metil-3-(5-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)piridín-2-ilamín)piridín-2(1H)-ona **272a**



Agitou-se, a 50 °C, durante 2 horas, uma mistura de 3-(5-(azetidín-3-il)piridín-2-ilamín)-5-bromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona **239b** (140 mg, 0,42 mmole), oxetan-3-ona (91 mg, 1,26 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (78 mg, 1,26 mmole) e cloreto de zinco (171 mg, 1,26 mmole), em metanol (10 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e adicionou-se água (5 mL) ao resíduo. Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **272a** (145 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 390,8.

Exemplo 272b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]piridín-2-il}amín)-6-oxopiridín-3-il]piridín-3-il)metilo **272b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **272a** (140 mg, 0,35 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridín-4-il}borónico **199e** (140 mg, 0,35 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (28 mg, 0,035 mmole), acetato de sódio (58 mg, 0,70 mmole),

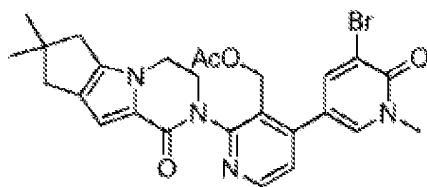
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148 mg, 0,70 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (6 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **272b** (114 mg, 46 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 664,4.

Exemplo 272 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **272**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **272b** (114 mg, 0,17 mmole) e hidróxido de lítio (41 mg, 1,7 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **272** (52 mg, 50 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 622,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,77-4,74 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,61-4,59 (m, 2H), 4,54 (s largo, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).



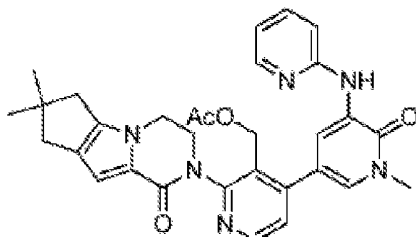
Exemplo 273a Acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a**



**273a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com 3-bromo-5-iodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (1,57 g, 5,0 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (1,98 g, 5,0 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (205 mg, 0,25 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,12 g, 10,0 mmole), acetato de sódio (820 mg, 10,0 mmole), acetonitrilo (45 mL) e água (1 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Agitou-se a mistura reacional, a 30 °C, durante 3 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **273a** (580 mg, 22 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 539,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 273b Acetato de (2'-(7,7-Dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetra-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-3'-il)metilo **273b**



**273b**

A um frasco de 1 dracma, adicionou-se **273a** (40 mg, 0,074 mmole), 2-aminopiridina, (1,2 equiv.), carbonato de céσιο (1,5 equiv.), Xantphos (10 mole %) e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0) (5 mole %), em 1,4-dioxano anidro (0,2 M). Depois, agitou-se a mistura reacional, a 80 °C, durante 3 horas. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano (3 mL) e lavou-se com água (2 x 3 mL). Secaram-se as camadas orgânicas com sulfato de magnésio, filtrara-se e concentraram-se *in vacuo*. Utilizou-se o produto de **273b** impuro na etapa seguinte sem mais purificação.

Exemplo 273 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **273**

A um frasco de 1 dracma, adicionou-se **273b** (1 equiv.), numa mistura de THF e água a 4:1 (1 mL). Depois, adicionou-se hidróxido de lítio (1,5 equiv.) à mistura e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Depois, diluiu-se a mistura reacional com diclorometano

(3 mL) e lavou-se com água (2 x 3 mL). Recolheu-se a camada orgânica, secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o material impuro por cromatografia de fase inversa, para se obter **273**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (dd,  $J = 5,1, 1,9$  Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,80 (dd,  $J = 7,0, 5,1$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 274 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **274**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-metilpirazina por 2-aminopiridina, preparou-se **274**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,98 (s, 1H), 8,68-8,58 (m, 2H), 8,49 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,25-4,16 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 275 3-[4-[5-[(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **275**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-fluoropiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **275**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,65 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J = 3,1$  Hz,

1H), 7,58 (td,  $J = 8,7, 3,1$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 9,2, 3,9$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 276 6-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridino-3-carbonitrilo **276**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **276**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,73 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,97 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 277 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **277**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-metoxipiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **277**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,61 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,51-8,47 (m, 2H), 7,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,94 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 278 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **278**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-ciclopropilpiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **278**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,53-8,45 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,22 (s, 6H), 0,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,67-0,58 (m, 2H).

Exemplo 279 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **279**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-trifluorometilpiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **279**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,80 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,54-8,46 (m, 2H), 7,88 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

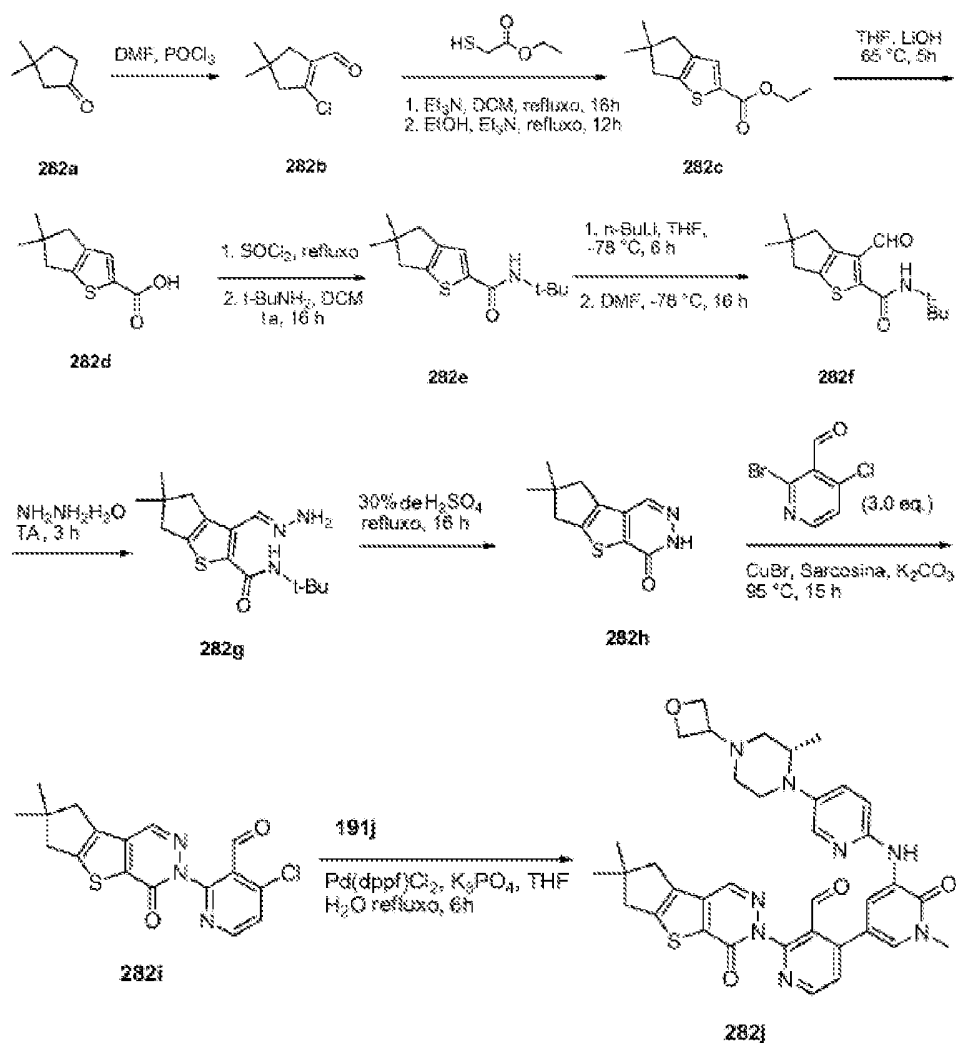
Exemplo 280 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolino-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **280**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolino)metanona por 2-aminopiridina, preparou-se **280**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 7H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 281 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **281**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 2-amino-5-metilpiridina por 2-aminopiridina, preparou-se **281**. RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,67 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 8,01 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,93 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 282a 3,3-Dimetilciclopentanona **282a**



A uma suspensão de CuI (81,0 g, 420 mmole), em éter etílico anidro (500 mL), arrefecida para 0 °C, adicionou-se uma solução de metil-lítio, em éter etílico (430 mL, 860 mmole, 2,0 M), durante um período de 30 minutos. Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 2 h. Adicionou-se, gota a gota, à mistura anterior 3-metilciclopent-2-enona (33,6 g, 350 mmole), durante um período de 1 h, a 0 °C. Agitou-se a mistura resultante, a 0 °C, durante mais 2 h. Depois, parou-se a mistura reacional com NH<sub>4</sub>Cl saturado (300 mL) e filtrou-se. Extraiu-se o filtrado com éter etílico (2 x 200 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro

e filtraram-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **282a**, sob a forma de um óleo incolor (28 g, 71 %). RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,31 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 1,12 (s, 6H).

Exemplo 282b 2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldeído  
**282b**

A uma solução de DMF (18,3 g, 250 mmole), em diclorometano (300 mL), arrefecida para 0 °C, adicionou-se  $\text{POCl}_3$  (40,5 g, 250 mmole), durante um período de 10 minutos. Agitou-se a mistura, a 20 °C, durante 1 h. Adicionou-se, gota a gota, à mistura anterior **282a** (28,0 g, 250 mmole), durante um período de 20 minutos. Aqueceu-se a mistura resultante, à temperatura de refluxo, durante 20 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e verteu-se numa solução de acetato de sódio (60 g), em água gelada (400 g). Extraiu-se a mistura com diclorometano (2 x 300 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (2 x 200 mL), secaram-se com  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anidro e filtraram-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **282b**, sob a forma de um óleo incolor (33,0 g, impuro). RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,99 (s, 1H), 2,62 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 2,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 2H), 1,15 (s, 6H).

Exemplo 282c 5,5-Dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo **282c**

A uma solução de **282b** (33,0 g, impuro), em diclorometano (400 mL) e trietilamina (60 g, 600 mmole), adicionou-se 2-mercaptoacetato de etilo (19,2 g, 160 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 6 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo, em etanol (400 mL) e trietilamina (60 g, 600 mmole).



Aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 12 h. Concentrou-se novamente a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 40:1, para se obter **282c**, sob a forma de um sólido amarelo (18,0 g, 32 %, ao longo de duas etapas). EM-ESI:  $[M+H]^+$  225,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,49 (s, 1H), 4,32 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,35 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 282d Ácido 5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxílico **282d**

A uma solução de **282c** (16,0 g, 71,0 mmole), em propan-2-ol (200 mL), tetra-hidrofurano (200 mL) e água (200 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (6,82 g, 284 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 65 °C, durante 5 h. Eliminaram-se os dissolventes orgânicos a pressão reduzida. Ajustou-se o pH do resíduo para 1,0 com ácido clorídrico (12 M). Recolheu-se o precipitado por filtração e secou-se *in vacuo*, para se obter **282d** (12,0 g, 86 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  196,9.

Exemplo 282e N-*terc*-Butil-5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282e**

Aqueceu-se, a 65 °C, durante 2 h, uma suspensão de **282d** (12,0 g, 61,0 mmole), em  $\text{SOCl}_2$  (80 mL). Concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (20 mL), adicionou-se a uma solução de 2-metilpropan-2-amina (4,45 g, 61,0 mmole) e trietilamina (18,0 g, 180 mmole), em diclorometano (180 mL). Agitou-se a mistura resultante, durante 16 h e diluiu-se com diclorometano (200 mL). Lavou-se com água (3 x 50 mL), secou-se com

Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **282e** (15,0 g, 97 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252,0.

Exemplo 282f N-*terc*-Butil-3-formil-5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282f**

A uma solução de **282e** (1,5 g, 6,0 mmole), em THF anidro (60 mL), arrefecida a -70 °C, adicionou-se uma solução de n-butil-lítio (10,0 mL, 25 mmole, 2,5 M, em hexano), durante um período de 5 minutos. Agitou-se, a -70 °C, durante 6 h. Adicionou-se DMF (1,3 g, 18,0 mmole), durante um período de 5 minutos e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois, parou-se a mistura reacional com NH<sub>4</sub>Cl saturado (40 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (2 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **282f**, sob a forma de um sólido amarelo (1,34 g, 80 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 280,3.

Exemplo 282g N-*terc*-Butil-3-(hidrazonometil)-5,5-dimetil-5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-2-carboxamida **282g**

A uma solução de hidrazina aquosa a 85 % (10 mL), em THF (180 mL), adicionou-se **282f** (5,6 g, 20,0 mmole), em THF anidro (20 mL), durante um período de 5 minutos. Agitou-se, a 20 °C, durante 3 h. Concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida, para se obter **282g**, sob a forma de um sólido negro (6,0 g, rendimento: 95 %, pureza: 95 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 294,0.

Exemplo 282h 4,4-Dimetil-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-9-ona **282h**

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 16 h, uma solução de **282g** (3,8 g, 13,0 mmole), em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a 30 % (100 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e extraiu-se com diclorometano (3 x 200 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **282h**, sob a forma de um sólido amarelo (1,72 g, 60 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 221,0.

Exemplo 282i 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **282i**

Seguindo os procedimentos descritos no exemplo **108a** e a partir de **282h** (330 mg, 1,5 mmole) e 2-bromo-4-cloro-nicotinaldeído (950 mg, 4,5 mmole), obteve-se **282i**, sob a forma de um sólido amarelo (260 mg, 48 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 359,9.

Exemplo 282j 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **282j**

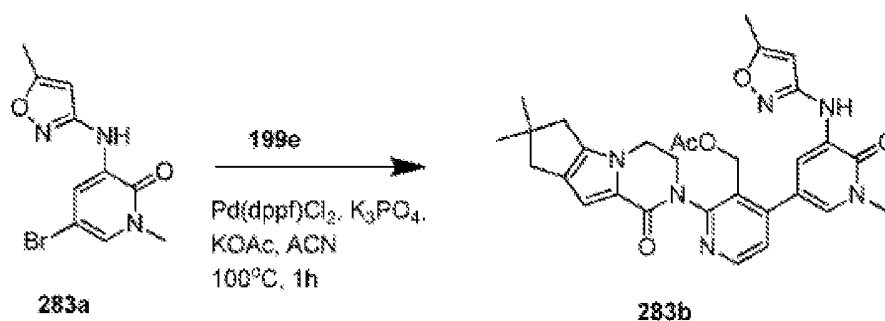
Seguindo os procedimentos para a preparação no exemplo **191k** e a partir de **282i** (216 mg, 0,60 mmole) e (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-

ona **191j** (482 mg, 0,90 mmole), obteve-se **282j**, sob a forma de um sólido amarelo (407 mg, 48 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  678,8.

Exemplo 282 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta-[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **282**

Seguindo os procedimentos do exemplo **191** e a partir de **282j** (370 mg, 0,55 mmole), obteve-se **282**, sob a forma de um sólido amarelo (64 mg, 17 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  681,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46-8,45 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 3,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,85 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 4,47 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,4-4,37 (m, 3H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,93 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 283a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **283a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g,

10,2 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,09 g, 15,3 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (467 mg, 0,51 mmole), Xantphos (598 mg, 1,02 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,65 g, 20,4 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Filtrou-se quando a mistura estava ainda quente. Arrefeceu-se o filtrado para a temperatura ambiente e recolheu-se a precipitação resultante por filtração, para se obter **283a** (1,6 g, 55 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 284,1.

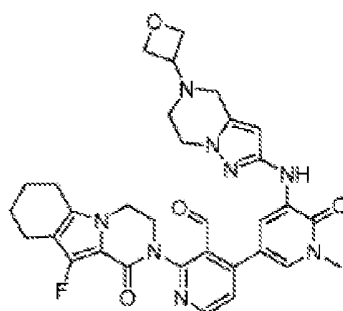
Exemplo 283b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **283b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **283a** (150 mg, 0,53 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (834 mg, 2,1 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,026 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (224 mg, 0,053 mmole), acetato de sódio (87 mg, 1,1 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (5 gotas). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo com acetonitrilo, para se obter **283b** (100 mg, 34 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 557,3.

Exemplo 283 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiliso-  
xazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-  
1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**283**

A uma solução de **283b** (90 mg, 0,162 mmole), em THF (5 mL), *i*-propanol (5 mL) e água (5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (3,8 mg, 1,62 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com diclorometano (20 mL x 3). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **283** (65 mg, 78 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,9. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,93 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 284a 2-(10-Fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazi-  
zino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(oxetan-3-il)-  
4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-  
1,6-di-hidropiridin-3-il)nicotinaldeído **284a**



**284a**

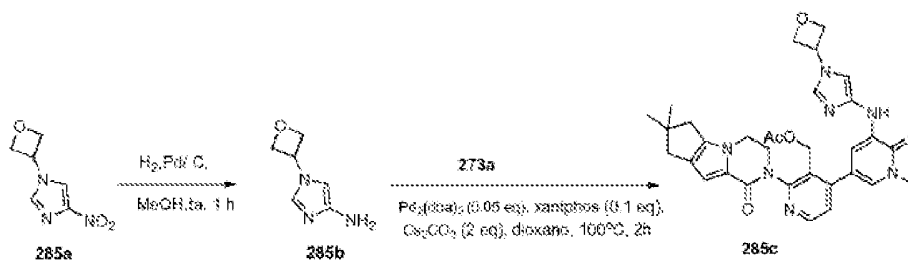
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmole), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (289 mg, 0,83 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (68 mg, 0,08 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (352 mg, 1,66 mmole), acetato de sódio (136 mg, 1,66 mmole), acetonitrilo (50 mL) e água (3 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **284a** (305 mg, 60 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,6.

Exemplo 284 10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **284**

A uma suspensão de **284a** (250 mg, 0,41 mmole), em metanol (20 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (47 mg, 1,23 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura, durante 30 minutos. Depois, parou-se a mistura reacional com água (2 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **284** (20 mg, 6,6 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 615,6. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,69-

4,65-4,67 (m, 3H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 1H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,56 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 4H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,77-1,76 (m, 2H).

Exemplo 285a 4-Nitro-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol **285a**



Carregou-se um tubo selado, com 4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 4,42 mmole), 3-iodo-oxetano (920 mg, 5,0 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,90 g, 8,84 mmole) e dioxano (12 mL). Aqueceu-se o tubo selado, a 120 °C, durante 16 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **285a**, sob a forma de um sólido branco (250 mg, 33 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 170,2.

Exemplo 285b 1-(Oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-amina **285b**

Purgou-se com azoto um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **285a** (100 mg, 0,6 mmole), paládio em carvão a 10 % (10 % de humidade, 10 mg) e metanol (10 mL). Despejou-se o frasco, carregou-se com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, durante 1 h, à temperatura ambiente. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão



reduzida, para se obter **285b** (70 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 140,3.

Exemplo 285c Acetato de (2-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)-1H-imidazol-4-il]amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **285c**

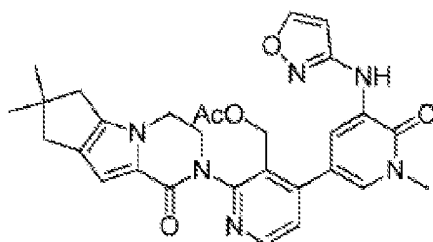
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **285b** (40 mg, 0,28 mmole), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg, 0,015 mmole), Xantphos (18 mg, 0,03 mmole), carbonato de céσιο (200 mg, 0,6 mmole) e 1,4-dioxano (6 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **285c**, sob a forma de um sólido amarelo (80 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 598,3.

Exemplo 285 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **285**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **285c** (80 mg, 0,13 mmole) e hidróxido de lítio·água (55 mg, 1,3 mmole), em *i*-propanol/THF (3:2, 5 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e adicionou-se água (5 mL) ao resíduo. Depois, extraiu-se com diclorometano (3 x

10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **285** (36 mg, 50 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  556,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 5,10-5,07 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 286a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **286a**



**286a**

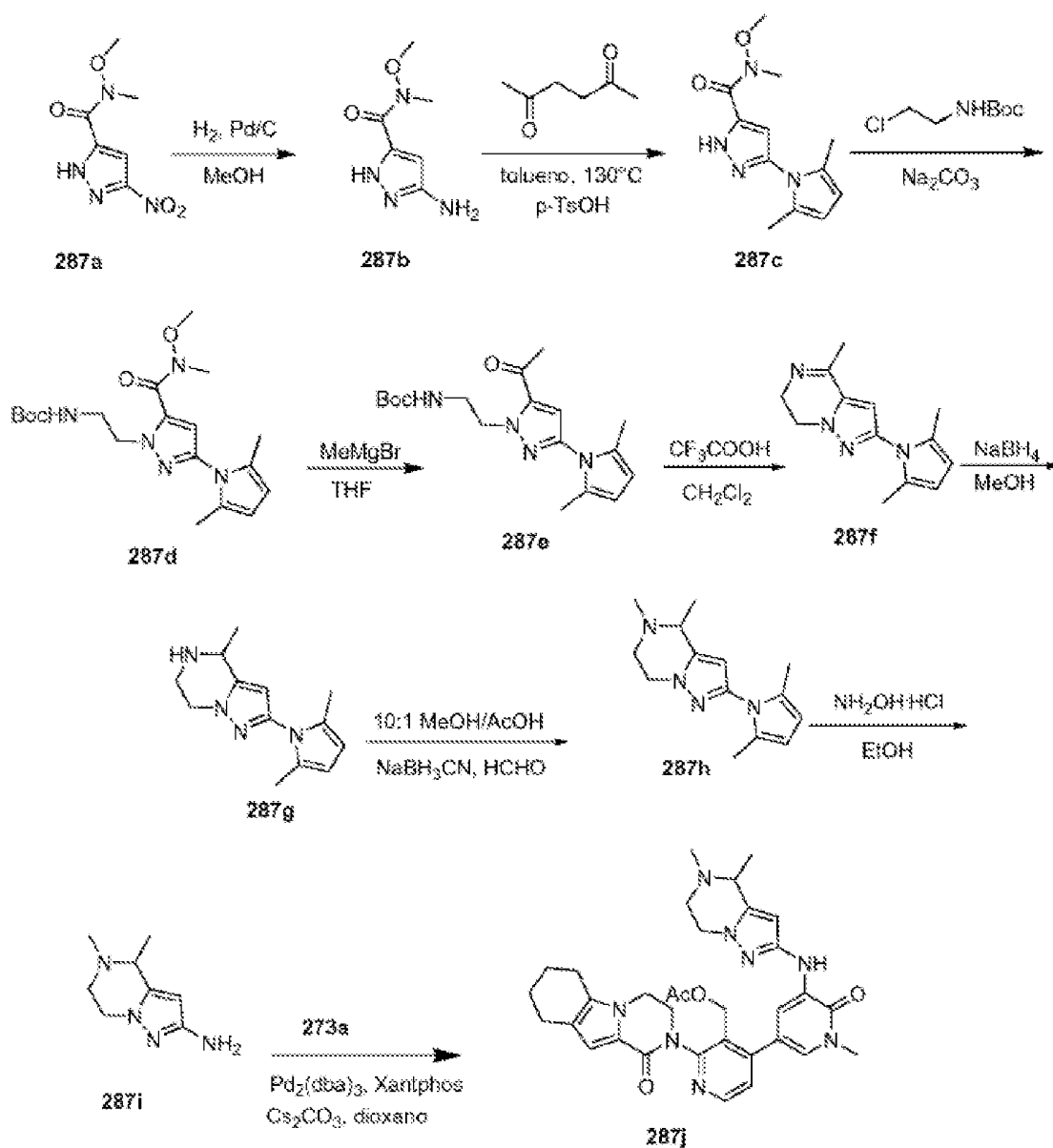
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-3-il]metilo **273a** (161 g, 0,30 mmole), isoxazol-3-amina (25 mg, 0,30 mmole), carbonato de césio (196 mg, 0,60 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (14,0 mg, 0,015 mmole) e Xantphos (17 mg, 0,030 mmole). Submeteu-se o

sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os filtrados orgânicos combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **286a** (96 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  542,8.

Exemplo 286 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **286**

A uma solução de **286a** (96 mg, 0,18 mmole), em THF/*i*-propanol/água (5/3/2 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (21 mg, 0,88 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Após a reação estar completa, a mistura evaporou-se à pressão e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **286**, sob a forma de um sólido branco (75 mg, 85 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  501,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 8,19 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,97 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,18 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,12-5,11 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,29-4,27 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 287a N-Metoxi-N-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxamida **287a**



Carregou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (15,7 g, 1,0 eq., 100 mmole), cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (19,5 g, 2,0 eq., 200 mmole), HATU (76,0 g, 2,0 eq., 200 mmole), trietilamina (40,4 g, 4,0 eq., 400 mmole) e diclorometano (300 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura

ambiente, durante a noite. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **287a** (16,0 g, 80 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  201,1.

Exemplo 287b 3-Amino-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287b**

Purgou-se com azoto um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **287a** (16,0 g, 1,0 eq., 80,0 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 800 mg) e metanol (100 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, em atmosfera de hidrogénio, à temperatura ambiente, durante a noite. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE<sup>®</sup>. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **287b** (11,0 g, 81 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  171,1.

Exemplo 287c 3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-N-metoxi-N-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **287c**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um retentor da Dean-Stark, com **287b** (11,0 g, 1,0 eq., 64,7 mmole), hexano-2,5-diona (11,1 g, 1,5 eq., 97,2 mmole), mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfónico (558 mg, 0,05 eq., 3,24 mmole) e tolueno (100 mL). Fez-se o refluxo da mistura reacional, durante a noite. Arrefeceu-se a mistura resultante para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a

1:2, para se obter **287c** (10,4 g, 65 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  249,0.

Exemplo 287d 2-(3-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-(metoxi-(metil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287d**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com **287c** (10,4 g, 1,0 eq., 41,9 mmole), 2-cloroetilcarbamato de *terc*-butilo (37,7 g, 5,0 eq., 210,0 mmole),  $Na_2CO_3$  (22,3 g, 5,0 eq., 210,0 mmole) e DMF (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 110 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, verteu-se a mistura resultante em água (200 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 100 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas à pressão. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo, para se obter **287d** (10,8 g, 66 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  392,0.

Exemplo 287e 2-(5-Acetil-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo **287e**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com **287d** (7,82 g, 1,0 eq., 20,0 mmole) e THF (100 mL), sob proteção de  $N_2$ . Adicionou-se, a -78 °C, uma solução de MeMgBr (3,0 M, em éter) (17 mL, 2,5 eq., 50,0 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 3 h e parou-se a mistura reacional com uma solução saturada de  $NH_4Cl$ . Depois, concentrou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com acetato de etilo (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por

cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 4:1, para se obter **287e**, sob a forma de um óleo incolor (5,40 g, 78 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  347,0. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,57 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,93 (s largo, 1H), 4,71 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 3,62 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 1,28 (s, 9H).

Exemplo 287f 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina **287f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **287e** (5,40 g, 1,0 eq., 15,6 mmole),  $CF_3COOH$  (10 mL) e diclorometano (50 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **287f** impuro, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  229,1.

Exemplo 287g 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **287g**

Um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **287f** (3,56 g, 1,0 eq., 15,6 mmole),  $NaBH_4$  (2,96 g, 5,0 eq., 78,0 mmole) e metanol (50 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (50 mL) e diclorometano (50 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 10:1, para se obter **287g**, sob a forma de um óleo incolor (1,54 g, 43 % ao longo de duas etapas). EM-ESI:  $[M+H]^+$  231,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 3H), 3,51-3,48 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 2,13 (s, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 287h 2-(2,5-Dimetil-1H-pirrol-1-il)-4,5-dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **287h**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **287g** (1,54 g, 1,0 eq., 6,70 mmole), formaldeído (37 %, em água) (1,09 g, 2,0 eq., 13,4 mmole), NaBH<sub>3</sub>CN (2,11 g, 5,0 eq., 33,5 mmole), HOAc (3 mL) e metanol (30 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (50 mL) e diclorometano (50 mL). Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida, para se obter **287h** impuro, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 245,0.

Exemplo 287i 4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um condensador de refluxo, com **287h** (1,63 g, 1,0 eq., 6,70 mmole), NH<sub>2</sub>OH·HCl (2,33 g, 5,0 eq., 33,5 mmole) e etanol (50 mL). Fez-se o refluxo da mistura, durante 2 dias. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **287i**, sob a forma de um sólido amarelo (211 mg, 19 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 167,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,36 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,61 (s largo,



2H), 3,30 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,38 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 287j Acetato de (4-(5-(4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **287j**

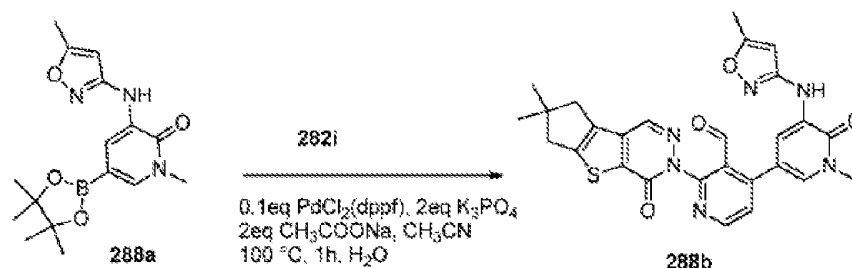
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **287i** (20 mg, 1,0 eq., 0,12 mmole), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **273a** (127 mg, 2,0 eq., 0,24 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,0 mg, 0,1 eq., 0,010 mmole), Xantphos (11 mg, 0,2 eq., 0,020 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 mg, 2,0 eq., 0,24 mmole) e dioxano (5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **287j**, sob a forma de um sólido castanho (60 mg, 82 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 610,9.

Exemplo 287 2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]-indol-1-ona **287**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **287j** (60 mg, 1,0 eq., 0,098 mmole), hidróxido de lítio (12 mg, 5,0 eq., 0,49 mmole), *i*-propanol/THF (4/4 mL) e água

(1 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **287**, sob a forma de um sólido amarelo (24 mg, 43 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  568,9. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,64-2,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 2H), 1,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H).

Exemplo 288a 1-Metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **288a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **283a** (330 mg, 1,16 mmole),  $\text{Pin}_2\text{B}_2$  (442 mg, 1,74 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (53 mg, 0,058 mmole), X-phos (55 mg, 0,116 mmole), acetato de potássio (227 mg, 2,32 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com  $\text{N}_2$ , aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se

obter **288a** (300 mg, 78 %), sob a forma de um sólido amarelo.  
EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 332,3.

Exemplo 288b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}piridino-3-carbaldeído **288b**

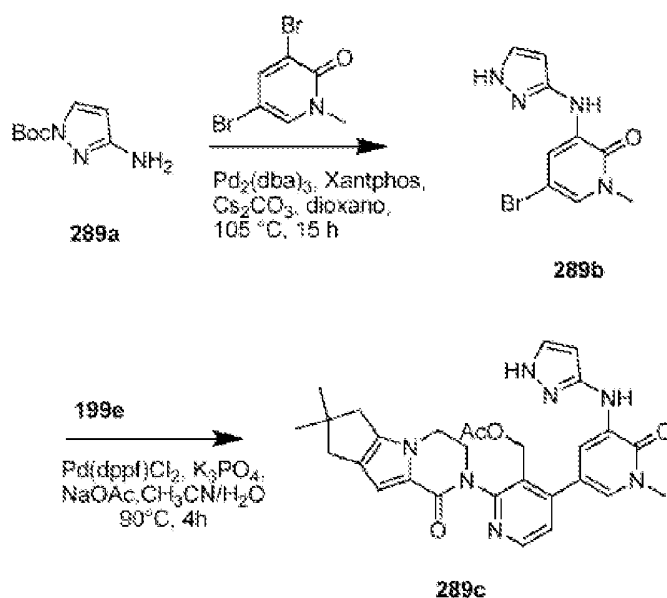
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **282i** (72 mg, 0,20 mmole), **288a** (102 mg, 0,30 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (16 mg, 0,020 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 mg, 0,40 mmole), acetato de sódio (33 mg, 0,40 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura, durante 10 minutos, ligou-se um condensador de refluxo ao frasco e aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **288b**, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação.  
EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 529,3.

Exemplo 288 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **288**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 min, uma mistura de **288a** (82 mg, 0,16 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (18,1 mg, 0,48 mmole), em metanol (10 mL). Parou-se a mistura reacional com água (5 mL) e evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter

**288** (54 mg, duas etapas: 34 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  531,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,0 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,86 (bs, 1H), 4,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 289a 3-Amino-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo **289a**



A uma mistura de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, 36 mmole) e trietilamina (7,6 g, 75 mmole), em 1,4-dioxano (35 mL), adicionou-se  $(Boc)_2O$  (7,8 g, 36 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 25 °C, durante 2 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo em coluna em gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 3:1, para se obter **289a**, sob a forma de um sólido branco (3,4 g, 52 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  184,1.

Exemplo 289b 3-(1H-Pirazol-3-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **289b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **289a** (2,2 g, 12 mmole), Xantphos (0,69 g, 1,2 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,1 g, 1,2 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,4 g, 24 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,6 g, 48 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 10 minutos, aqueceu-se, a 105 °C, durante 15 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se a mistura do resíduo com metanol (8 mL), para se obter **289b**, sob a forma de um sólido amarelo claro (1,2 g, 37 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 269,1.

Exemplo 289c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(1H-pirazol-3-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **289c**

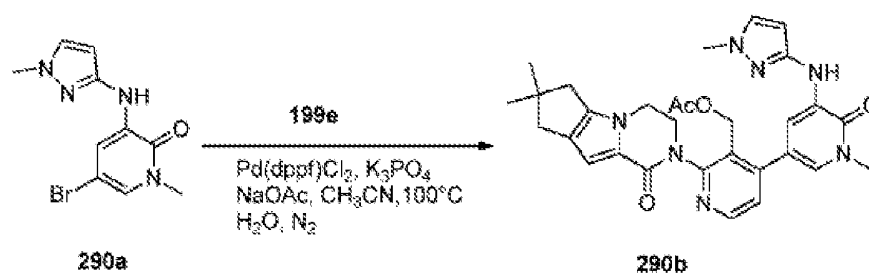
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **289b** (200 mg, 0,74 mmole), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-{3-[(acetoxi)-metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (360 mg, 0,90 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (320 mg, 1,5 mmole), acetato de sódio (123 mg, 1,5 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Depois, aqueceu-se a 90 °C, durante 4 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado

a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 10:1, para se obter **289c**, sob a forma de um sólido amarelo claro (150 mg, 38 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  542,3.

Exemplo 289 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **289**

Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **289c** (150 mg, 0,28 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (236 mg, 5,6 mmole), em THF (4 mL), *i*-propanol (4 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se com água (10 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (3 x 15 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **289**, sob a forma de um sólido amarelo claro (25 mg, 18 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  499,9. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,54 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,47 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 290a 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **290a**



Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (100 mL), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (970 mg, 10,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2-(1H)-ona (2,9 g, 11 mmole) e carbonato de céσιο (6,5 g, 20,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (457 mg, 0,50 mmole) e Xantphos (587 mg, 1,0 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 50 mL) e concentraram-se os filtrados orgânicos combinados. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **290a**, sob a forma de um sólido amarelo (900 mg, 32 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 283,1.

Exemplo 290b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **290b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (595 mg, 1,5 mmole), **290a** (282 mg, 1,0 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2,0 mmole), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (82 mg, 0,1 mmole) e acetonitrilo/água (15/1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1,5 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e concentrou-se a

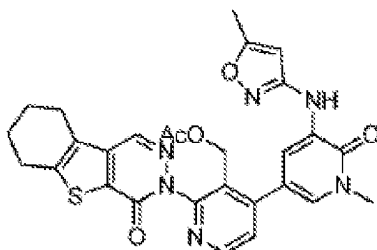
pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (30 mL) e água (30 mL). Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 50/1), para se obter **290b** (300 mg, 54 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 556,1.

Exemplo 290     3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpi-razol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**290**

A uma solução de **290b** (139 mg, 0,25 mmole), em THF (5mL), propan-2-ol (5 mL) e água (2 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (60 mg, 2,5 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2,5 h. Depois, concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **290** (30 mg, 23 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 514,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,97 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).



Exemplo 291a Acetato de (4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-piridin-3-il)metilo **291a**



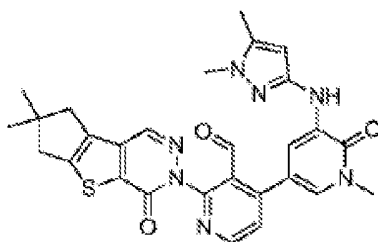
**291a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com acetato de (2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **230i** (150 mg, 0,31 mmole), 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridino-2(1H)-ona **283a** (88 mg, 0,31 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg, 0,031 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (131 mg, 0,62 mmole), acetato de sódio (61 mg, 0,62 mmole), água (0,2 mL) e acetonitrilo (10 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e agitou-se, a 100 °C, durante 3 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). A camada orgânica separou-se e extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **291a** (104 mg, 60 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 559,1.

Exemplo 291 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona **291**

A uma solução de **291a** (100 mg, 0,18 mmole), em THF/*i*-propanol/água (10/5/5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (43 mg, 1,8 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar, durante 1 h, a EM indicou que a reação estava completa. Depois concentrou-se a mistura a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre água (10 mL) e diclorometano (15 mL). Extraíu-se a fase aquosa com diclorometano (3 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **291** (56 mg, 60 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 517,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,98-2,85 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 4H).

Exemplo 292a 4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **292a**



**292a**

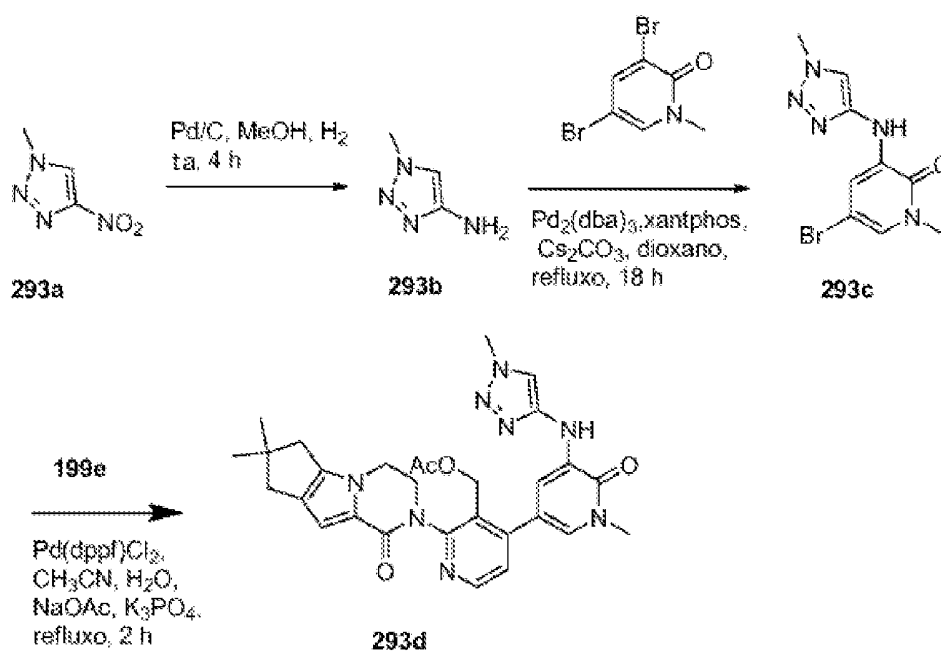
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **242a** (344 mg, 1,0 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **282i** (538,5 mg, 1,5 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91,5 mg, 0,10 mmole), triciclo-hexilfosfina (112 mg, 0,40 mmole), carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmole), 1,4-dioxano (20 mL) e água (0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 75 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se obter **292a** (300 mg, impuro), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,2.

Exemplo 292 3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **292**

A uma solução de **292a** (162,6 mg, 0,30 mmole), em metanol (6 mL), adicionou-se boro-hidreto de sódio (114 mg, 3,0 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 25 °C, durante 0,5 h. Depois, parou-se a mistura reacional com água (10 mL). A mistura resultante evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **292** (35 mg, 22 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 543,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (s,

1H), 4,40 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,92 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 293a 1-Metil-4-nitro-1H-1,2,3-triazol **293a**



A um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, contendo 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,0 g, 17,5 mmole) e THF (10 mL), a 0 °C, adicionou-se NaH (1,7 g, 35,0 mmole, 2,0 eq.). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 15 min. Adicionou-se uma solução de iodometano (3,68 g, 26,3 mmole, 1,5 eq.), em acetona (40 mL) e agitou-se a mistura reacional resultante, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após este tempo, parou-se a mistura reacional com água (20 mL), a 0 °C e concentrou-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (100 mL). Depois, lavou-se com salmoura, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 6:1, para se obter **293a** (800 mg, 35 %), sob a forma de um sólido amarelo claro e o

regioisómero 1-metil-5-nitro-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 60 %), sob a forma de um sólido branco. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 4,26 (s, 3H).

Exemplo 293b 1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina **293b**

Seguindo o procedimento do exemplo **130b** e a partir de **293a** (800 mg, 6,25 mmole) e paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 160 mg), obteve-se **293b**, sob a forma de um sólido amarelo (600 mg, 98 %). RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (s largo, 2H).

Exemplo 293c 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **293c**

Seguindo o procedimento do exemplo **130c** e a partir de **293b** (500 mg, 5,10 mmole, 1,0 eq.) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,04 g, 7,65 mmole, 1,5 eq.), obteve-se **293c**, sob a forma de um sólido amarelo (760 mg, 52 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283,9.

Exemplo 293d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **293d**

Seguindo o procedimento do exemplo **283b** e a partir de **293c** (150 mg, 0,53 mmole, 1,0 eq.) e ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (629 mg, 1,59 mmole, 3,0 eq.), obteve-se **293d**, sob a forma de um sólido amarelo (110 mg, 37 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  557,4.

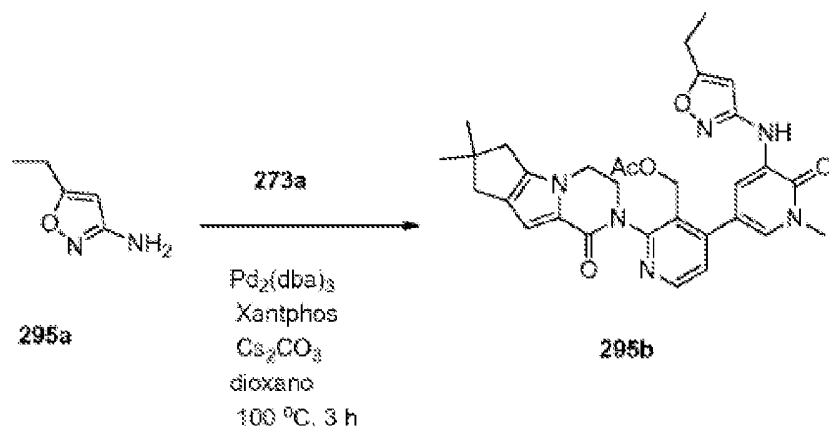
Exemplo 293 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **293**

Seguindo o procedimento do exemplo **283** e a partir de **293d** (110 mg, 0,20 mmole), obteve-se **293**, sob a forma de um sólido amarelo claro (78 mg, 75 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  514,9. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,25 (s largo, 1H), 4,65-4,38 (m, 3H), 4,21-4,20 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 294 3-[4-[5-[(5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **294**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 5-(terc-butil)isoxazol-3-amina por 2-aminopiridina, preparouse **294** (5,1 mg, rendimento de 16 %). RMN do  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,93 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,90 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 3H), 3,85 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,58 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,22 (s, 6H). ES-EM  $m/z$  557,4  $[M+1]$ .

Exemplo 295a 5-Etilisoxazol-3-amina **295a**



A uma solução de 3-oxopentanonitrilo (1,0 g, 10,3 mmole), em água (20 mL), adicionou-se NaOH (535,6 mg, 13,4 mmole). Após agitação, durante 5 minutos, adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (787,4 mg, 11,33 mmole) e aqueceu-se a mistura, a 40 °C, durante 12 h. Neste ponto, adicionou-se HCl conc. (3 mL) e aqueceu-se a mistura reacional, a 50 °C, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e ajustou-se o pH para 10 com NaOH aquoso (30 %). Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, para se obter **295a**, sob a forma de um sólido amarelo (300 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 113,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5,55 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Exemplo 295b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **295b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **295a** (24,8 mg, 0,222 mmole), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (100 mg, 0,185 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8,5 mg, 0,0093 mmole), Xantphos (10,7 mg, 0,019 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120,6 mg, 0,37 mmole) e dioxano (10 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com acetonitrilo (0,5 mL), para se obter **295b**, sob a forma de um sólido branco (52 mg, 49,5 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 570,8.

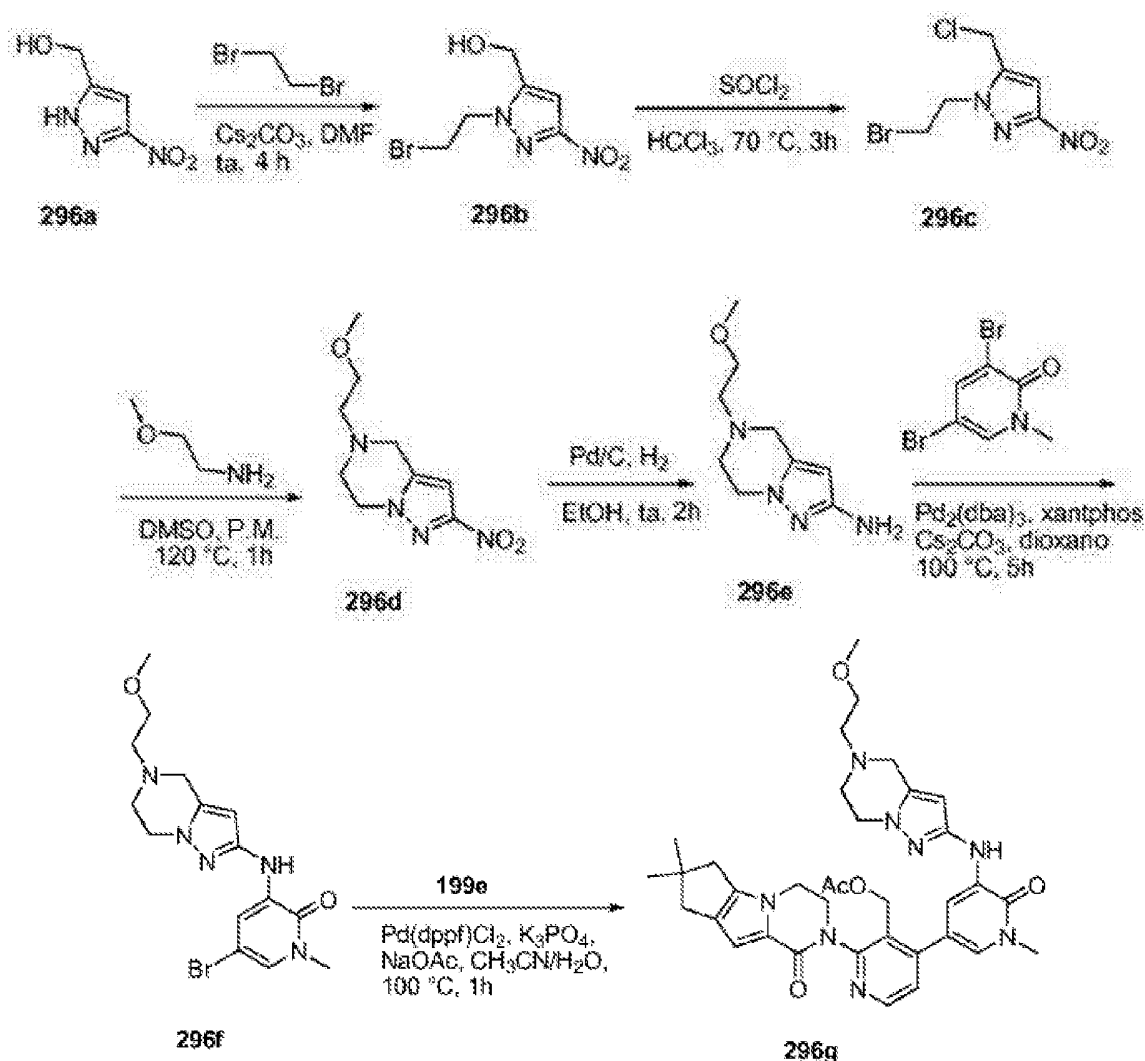
Exemplo 295 3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**295**

A uma solução de **295b** (42 mg, 0,0736 mmole), em THF (4 mL), *i*-propanol (4 mL) e água (4 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (17,7 mg, 0,736 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água (5 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **295** (22 mg, 57 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 528,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, 1H),



8,49 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,19 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Exemplo 296a (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296a**



Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com a uma entrada de azoto, com azoto e carregou-se com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (0,56 g, 3,56 mmole) e THF (8 mL). Arrefeceu-se o sistema

para -5 °C, utilizando um banho de gelo/acetona. Adicionou-se uma solução de um complexo de borano-THF (1,0 M, 11 mL, 11,0 mmole) a uma taxa para manter a temperatura interna da mistura reacional abaixo de 5 °C. Depois da adição estar completa, retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, a 60 °C, durante 3 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para -5 °C, utilizando um banho de gelo/acetona e água (2 mL) e adicionou-se ácido clorídrico 4 N (2 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 70 °C, durante 1 h, de modo a destruir o complexo de borano-pirazol. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida, para um volume de, aproximadamente, 1 mL. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e água (10 mL) e agitou-se a mistura, durante 15 min. A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (4 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 10 mL), salmoura (10 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **296a** (345 mg, 68 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 144.

Exemplo 296b (1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **296b**

Arrefeceu-se para 0 °C, uma mistura de **296a** (345 mg, 2,41 mmole) e carbonato de céσιο (965 mg, 2,96 mmole), em DMF (5 mL), utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções, dibromoetano (4,48 g, 24,1 mmole) (reação sem exotermia). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 1 h e à temperatura ambiente, durante 4 h. Após este tempo, adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e água (15 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com

água (10 mL), salmoura (10 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 6:1, para se obter **296b** (300 mg, 50 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  250.

Exemplo 296c 1-(2-Bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c**

Purgou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com três tubuladuras, equipado com uma entrada de azoto e um condensador de refluxo, com azoto e carregou-se com **296b** (438 mg, 1,76 mmole) e clorofórmio (10 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , utilizando um banho de gelo/acetona e adicionou-se, em porções,  $\text{SOCl}_2$  (628 mg, 5,28 mmole). Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reacional, a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 3 h. Após este tempo, eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etilo ao resíduo e arrefeceu-se a solução resultante para  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso, saturado (3 mL) até se atingir um pH de 8,5. Repartiu-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com carbonato de sódio aquoso, saturado (2 x 5 mL), salmoura (10 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **296c** (284 mg, 60 %).

Exemplo 296d 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazina **296d**

Carregou-se um frasco de micro-ondas, equipado com um agitador magnético, com **296c** (2,67 g, 10,0 mmole), 2-metoxi-etanamina (2,25 g, 30,0 mmole) e DMSO (14 mL). Aqueceu-se a mistura reacional, a 120 °C, sob radiação de micro-ondas, durante 1,0 h. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etilo (40 mL). Lavou-se a mistura com água (3 x 15 mL). Secou-se a camada orgânica e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **296d** (1,7 g, 75 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 227,0.

Exemplo 296e 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazol-[1,5-a]pirazin-2-amina **296e**

A uma solução de **296d** (1,7 g, 7,5 mmole), em etanol (50 mL), adicionou-se Pd/C (10 %, 800 mg). Carregou-se a mistura reacional com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE®. Concentrou-se o filtrado pressão reduzida, para se obter **296e**, sob a forma de um sólido amarelo (1,2 g, 82 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,3.

Exemplo 296f 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona  
**296f**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), **296e** (588 mg, 3,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmole) e carbonato de césio (1,96 g, 6,0 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 20 minutos, adicionou-se Xantphos (173 mg, 0,30 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (137 mg, 0,15 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 15 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **296f** (745 mg, 65 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 382,9.

Exemplo 296g Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **296g**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmole), **296f** (190 mg, 0,50 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole),

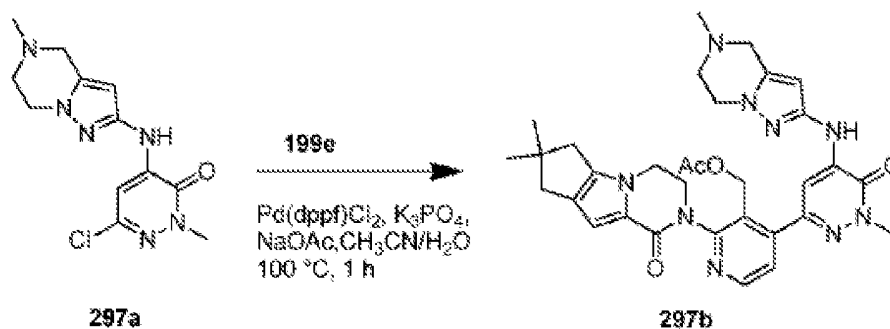
Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (21 mg, 0,025 mmole), acetonitrilo (8 mL) e água (0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **296g** (163 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 654,9.

Exemplo 296 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-clopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **296**

A uma solução de **296g** (160 mg, 0,245 mmole), em THF/*i*-propanol/água (8/5/3 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (29 mg, 1,22 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **296**, sob a forma de um sólido branco (117 mg, 78 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,04-3,03 (m, 2H),

2,80 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 2,59-2,57 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 297a 6-Cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona **297a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (30 mL), 5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **113e** (1,70 g, 11,2 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,68 g, 12,0 mmole) e carbonato de césio (7,30 g, 22,4 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (0,59 g, 1,02 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (467 mg, 0,51 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **297a** (1,9 g, 60 %) sob a forma de um sólido castanho. CL/EM: [M+H]<sup>+</sup> 295,1.

Exemplo 297b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il]piridin-3-il)metilo **297b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **297a** (195 mg, 0,66 mmole), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (315 mg, 0,66 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (100 mg, 1,20 mmole), acetonitrilo (8 mL) e água (1 mL). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Depois, aqueceu-se, a 100 °C, durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **297b**, sob a forma de um sólido amarelo (150 mg, 38 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

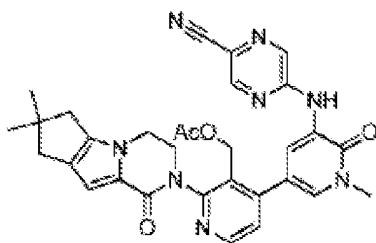
Exemplo 297 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **297**

Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **297b** (150 mg, 0,24 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (96 mg, 2,4 mmole), em THF (8 mL), *i*-propanol (8 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre diclorometano (15 mL) e água (10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa,



para se obter **297**, sob a forma de um sólido amarelo claro (98 mg, 70 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  570,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 4,19-4,18 (m, 2H), 3,96-3,95 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,80-2,78 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 298a Acetato de (4-{5-[(5-Cianopirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **298a**



**298a**

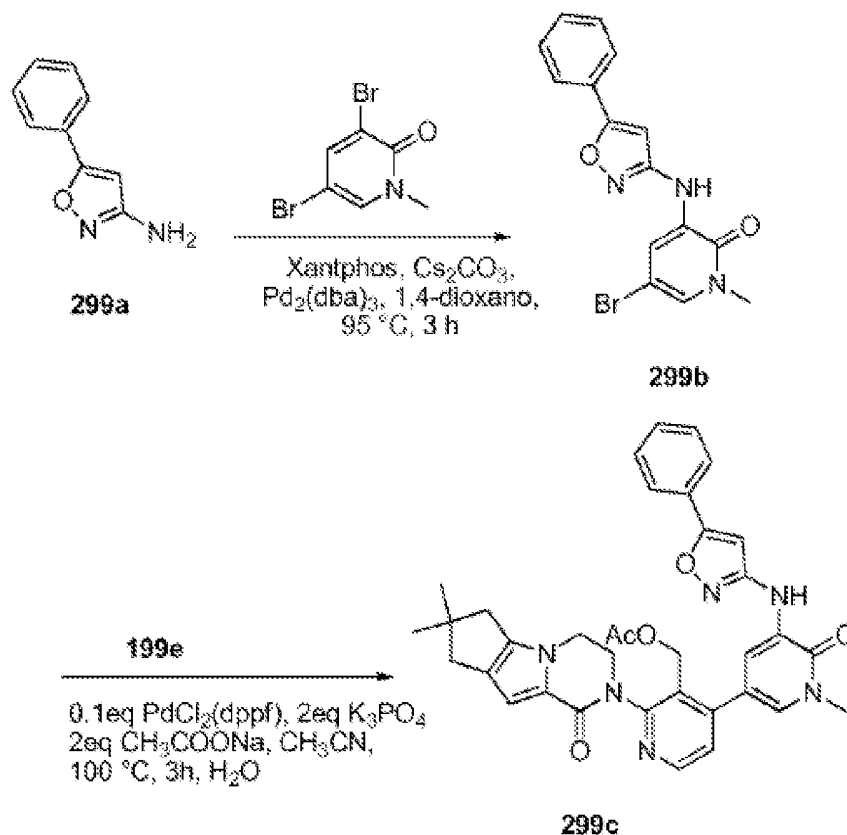
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (269 mg, 0,50 mmole), 5-amino-pirazino-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmole), Xantphos (29 mg, 0,050 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (45 mg, 0,050 mmole),  $Cs_2CO_3$  (326 mg, 1,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, sob radiação de micro-ondas, durante 1 h, após três ciclos de atmosfera/pulverização com argon. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com metanol (50 mL).

Evaporaram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **298a** (200 mg, 69 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  579,3.

Exemplo 298 5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazino-2-carbonitrilo **298**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h, uma mistura de **298a** (200 mg, 0,35 mmole) e hidróxido de lítio (84 mg, 3,5 mmole), em *i*-propanol/THF (5 mL/5 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (20 mL) e água (10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **298** (40 mg, 21 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  537,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,701 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,00 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 299a 5-Fenilisoxazol-3-amina **299a**



A uma solução agitada de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,5 g, 10,3 mmole) e NaOH (452 mg, 11,3 mmole), em água (10 mL)/EtOH (10 mL), adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (785 mg, 11,3 mmole). Agitou-se a mistura, a 80 °C, durante a noite. Neste momento, adicionou-se HCl conc. (1,3 mL, 15,5 mmole) e aqueceu-se a mistura resultante, a 80 °C, durante 2 h. Depois, alcalinizou-se para pH 10 e extraiu-se com acetato de etilo. Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:50 a 1:10), para se obter **299a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,1 g, 68 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 161,3.

Exemplo 299b 5-Bromo-1-metil-3-(5-fenilisoxazol-3-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **299b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), **299a** (640 mg, 4,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 4,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (366,8 mg, 0,40 mmole), Xantphos (462,4 mg, 0,80 mmole) e carbonato de césio (2,6 g, 8,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 92 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se o resíduo resultante com acetonitrilo para se obter **299b** (1,7 g, 87 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 346,0.

Exemplo 299c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-6-oxo-5-[(5-fenil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1,6-di-hidropiridin-piridin-3-il}piridin-3-il)metilo **299c**

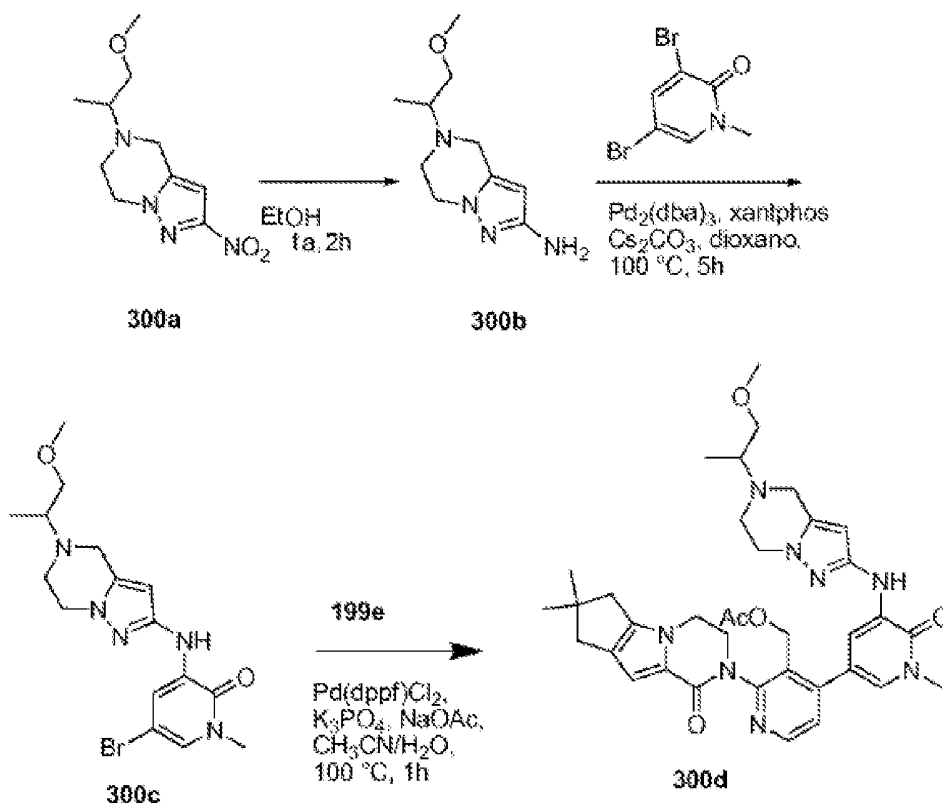
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **299b** (138 mg, 0,40 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (158,8 mg, 0,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (32,7 mg, 0,040 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (169,6 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (108,8 mg, 0,80 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de

sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **299c**, sob a forma de um sólido castanho (120 mg, 49 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  618,8.

Exemplo 299 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**299**

Agitou-se, a 40 °C, durante 30 min, uma mistura de **299c** (100 mg, 0,16 mmole) e hidróxido de lítio (96 mg, 4,0 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). Concentrou-se a mistura reacional, a pressão reduzida e diluiu-se com água (5 mL). Extraiu-se, três vezes, a mistura resultante com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **299**, sob a forma de um sólido branco (35 mg, 31 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  576,8. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,17 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,60 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 3H), 7,35 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,96-4,93 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 300a 5-(1-Metoxipropan-2-il)-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **300a**



Carregou-se um frasco de micro-ondas, equipado com um agitador magnético, com 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (1,0 g, 3,7 mmole), 1-metoxipropan-2-amina (1,0 g, 11,2 mmole) e DMSO (6 mL). Aqueceu-se a mistura, a 120 °C, sob radiação de micro-ondas, durante 1,0 h. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e diluiu-se com água (30 mL). Extraiu-se a mistura resultante com acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 60/1 a 1/1), para se obter **300a** (600 mg, 68 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  241,0.

Exemplo 300b 5-(1-Metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **300b**

A uma solução de **300a** (600 mg, 2,5 mmole), em EtOH (40 mL), adicionou-se Pd/C (10 %, 60 mg). Carregou-se a mistura reacional com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE®. Concentrou-se o filtrado pressão reduzida, para se obter **300b**, sob a forma de um sólido amarelo (467 mg, 89 %), que se utilizou sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 211,1.

Exemplo 300c 5-Bromo-3-(5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **300c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (40 mL), **300b** (400 mg, 1,9 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (H-001) (508 mg, 1,9 mmole) e carbonato de céσιο (1,24 g, 3,8 mmole). Depois de se fazer borbular azoto através da suspensão, durante 20 minutos, adicionou-se Xantphos (109 mg, 0,19 mmole) e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (87 mg, 0,095 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 30 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **300c** (436 mg, 58 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 396,0.

Exemplo 300d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(1-metoxipropan-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **300d**

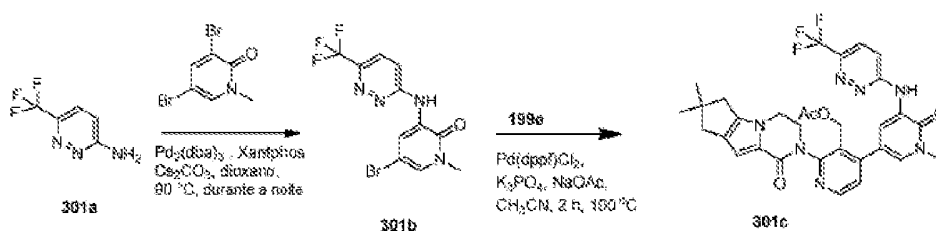
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmole), **300c** (240 mg, 0,80 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (98 mg, 1,6 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,030 mmole) e acetonitrilo/água (12/0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (30 mL) e água (30 mL). Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 30 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **300d** (200 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 669,4.

Exemplo 300 (R)-2-(3'-(Hidroxi)metil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **300**



A uma solução de **300d** (200 mg, 0,30 mmole), em THF/*i*-propanol/água (6/3/3 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (36 mg, 1,5 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (15 mL) e água (10 mL). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 10 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. A CLAR preparativa e a resolução quiral originou os dois enantiômeros: **300** (35 mg, 18,6 %), sob a forma de um sólido branco; e **303** (28 mg, 15 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  627,4. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 301a 6-(Trifluorometil)piridazin-3-amina **301a**



Aqueceu-se, a 100 °C, num reator de micro-ondas, durante 1 h, uma mistura de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1,6 g, 8,80 mmole) e hidróxido de amônio (9 mL), em THF (3 mL). Após este período, a mistura reacional evaporou-se e extraiu-se o resíduo com diclorometano. Secaram-se os extratos combinados com  $MgSO_4$ , filtraram-se e evaporaram-se a

pressão reduzida, para se obter **301a** (1,3 g, 93 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 164,1.

Exemplo 301b 5-Bromo-1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridazin-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **301b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **301a** (750 mg, 4,6 mmole), Xantphos (532 mg, 0,92 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (421 mg, 0,46 mmole), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (H-001) (1,84 g, 6,9 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,0 g, 9,2 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com argon e aqueceu-se, a 90 °C, durante a noite. Depois da reação estar completa, filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com metanol (30 mL). Evaporaram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **301b** (1,38 g, 89 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 350,8.

Exemplo 301c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-{[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino}-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **301c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **301b** (300 mg, 0,86 mmole), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (824 mg, 1,72 mmole), CH<sub>3</sub>COONa (140 mg, 1,72 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (70 mg,

0,086 mmole),  $K_3PO_4$  (360 mg, 1,72 mmole), acetonitrilo (20 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **301c**, sob a forma de um sólido branco (125 mg, 23 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  622,3.

Exemplo 301 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]-pirazin-4-ona **301**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **301c** (90 mg, 0,14 mmole) e hidróxido de lítio (24 mg, 0,56 mmole), em *i*-propanol/THF/água (6 mL/4 mL/2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **301c**, sob a forma de um sólido branco (39 mg, 48 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  580,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,87 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,98-4,97 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,27-4,20 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 2H), 1,2 (s, 6H).

Exemplo 302a N-Metil(1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanamina **302a**

A uma solução agitada de MeNH<sub>2</sub> (30 % em peso, em água) (2,5 g, 20 mmole), em acetona (10 mL), a 0 °C (banho de gelo), adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (415 mg, 3 mmole), seguido pela adição, gota a gota, de uma solução de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmole), em acetona (5 mL). Depois, aqueceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e agitou-se, durante 3 h. Eliminou-se o dissolvente e extraiu-se o resíduo com cloreto de metileno (3 x 15 mL), secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se, para se obter **302a**, sob a forma de um óleo amarelo (170 mg, 99 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 171.

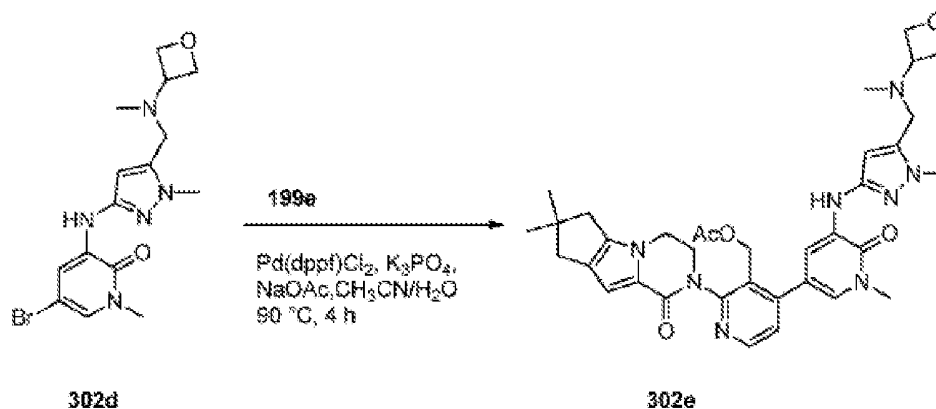
Exemplo 302b N-Metil-N-((1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)-metil)oxetan-3-amina **302b**

A uma mistura de **302a** (170 mg, 1 mmole), em metanol (4 mL), adicionou-se ZnCl<sub>2</sub> (1 mmole/L, em éter de dietilo) (2 mL, 2 mmole) e oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmole), à temperatura ambiente, sob proteção de atmosfera de azoto, seguido da adição de NaBH<sub>3</sub>CN (130 mg, 2 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional para 50 °C e agitou-se, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e eliminou-se o dissolvente. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 50:1, para se obter **302b**, sob a forma de um sólido amarelo (180 mg, 80 %, duas etapas). CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 227. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 6,99 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,5, 2H), 4,42 (t, J = 6, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Exemplo 302c 1-Metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-amina **302c**

A uma solução de **302b** (1,8 g, 7,96 mmole), em etanol (20 mL) e água (20 mL), adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl (3,3 g, 63,6 mmole) e pó de ferro (1,80 g, 31,8 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 70 °C, durante 2 h. Depois disso, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se e extraiu-se o resíduo com cloreto de metileno (3 x 30 mL), secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se, para se obter o produto impuro, que foi purificado por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 50:1, contendo trietilamina a 0,5 %, para se obter **302c**, sob a forma de um óleo amarelo (1,3 g, 83 %). CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 197.

Exemplo 302d 5-Bromo-1-metil-3-(1-metil-5-((metil(oxetan-3-il)amino)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **302d**



Seguindo o procedimento do exemplo **292c** e a partir de **302c** e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona, Obteve-se **302d**, com um rendimento de 63 %. CL/EM: (M+H)<sup>+</sup> 383. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,5, 1H), 7,36 (d, J = 2,5, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,50 (t, J = 7, 2H), 4,40 (t, J =

6,5, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Exemplo 302e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-5-{metil(oxetan-3-il)amino}metil)-1H-pirazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **302e**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **302d** (200 mg, 0,52 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (210 mg, 0,53 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (37 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (100 mg, 1,20 mmole), acetonitrilo (8 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **302e**, sob a forma de um sólido amarelo (150 mg, 44 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 655,3.

Exemplo 302 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil(oxetan-3-il)amino]metil]pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **302**

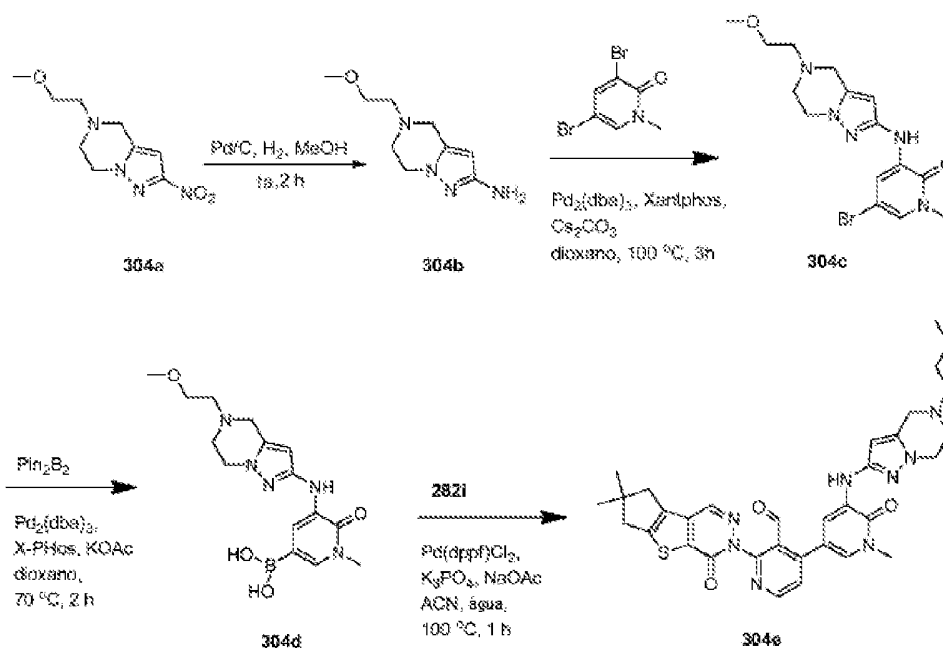
Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **302e** (150 mg, 0,23 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (90 mg, 2,3 mmole), em THF (8 mL), *i*-propanol (8 mL) e água (2 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida. Repartiu-se o

resíduo entre água (10 mL) e diclorometano (3 x 15 mL). Concentraram-se os extratos orgânicos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **302**, sob a forma de um sólido amarelo claro (105 mg, 75 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  612,8. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 3H), 4,40-4,38 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 303 (S)-10-[3-(Hidroximetil)-4-[5-({5-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona  
**303**

Seguindo o exemplo **300**, obteve-se o enantiómero simples **303** (28 mg, 15 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  627,4. RMN do  $^1H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,05-5,03 (m, 1H), 4,67-4,45 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,35-4,31 (m, 1H), 4,18-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 3H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,17 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

Exemplo 304a 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazina **304a**



A uma solu\u00e7\u00e3o de 2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmole) **125i**, em acetonitrilo (10 mL), adicionou-se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (311,9 mg, 2,26 mmole) e 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, a 80  $^\circ\text{C}$ , durante 17 h, sob radia\u00e7\u00e3o de micro-ondas. A an\u00e1lise da mistura reacional por CL/EM mostrou a convers\u00e3o completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a press\u00e3o reduzida, para se obter **304a**, sob a forma de um s\u00f3lido branco (230 mg, 90 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purifica\u00e7\u00e3o. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  227,0.

Exemplo 304b 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b**

A uma solu\u00e7\u00e3o de **304a** (286 mg, 1,26 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se Pd/C (28,6 mg). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com  $\text{H}_2$ . Ap\u00f3s agita\u00e7\u00e3o, \u00e0



temperatura ambiente, durante 2 h, filtrou-se a mistura. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **304b**, sob a forma de um sólido amarelo (240 mg, 97 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  197,0.

Exemplo 304c 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **304c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **304b** (230 mg, 1,17 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (468,4 mg, 1,76 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (53,5 mg, 0,0585 mmole), Xantphos (67,6 mg, 0,117 mmole),  $Cs_2CO_3$  (762,8 mg, 2,34 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com  $N_2$ , aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **304c**, sob a forma de um sólido negro (380 mg, 85 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  382,2.

Exemplo 304d 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **304c** (330 mg, 0,86 mmole),  $Pin_2B_2$  (329 mg, 1,30 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (40 mg, 0,043 mmole), X-phos

(41 mg, 0,086 mmole), acetato de potássio (169 mg, 1,726 mmole) e dioxano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se obter **304d**, sob a forma de um óleo negro (240 mg, 80 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,3.

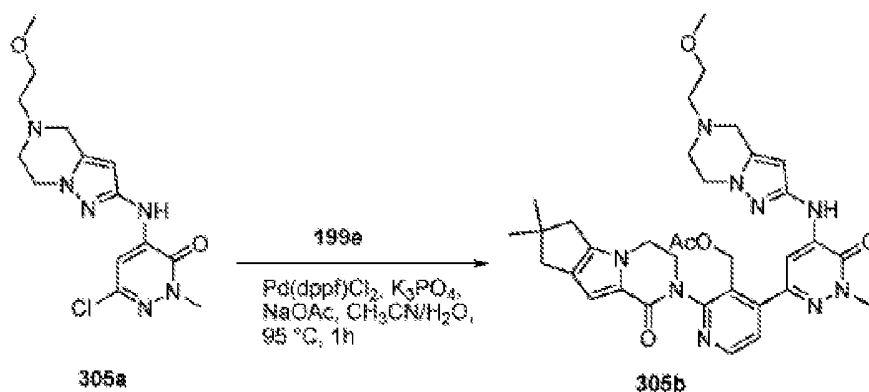
Exemplo 304e 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridino-3-carbaldeído  
**304e**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **282i** (60 mg, 0,167 mmole), **304d** (143,4 mg, 0,334 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,8 mg, 0,0084 mole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (70,8 mg, 0,334 mmole), acetato de sódio (27,4 mg, 0,334 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (3 gotas). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, durante 1 h, sob proteção de N<sub>2</sub>. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **304e** (80 mg, 77 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 626,8.

Exemplo 304 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta-[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **304**

A uma solução de **304e** (80 mg, 0,128 mmole), em diclorometano (4 mL) e metanol (4 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (9,7 mg, 0,256 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. Parou-se a mistura reacional com NH<sub>4</sub>Cl aquoso (10 mL) e concentrou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **304** (23,5 mg, 29 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 628,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,89 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68-2,66 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Exemplo 305a 6-Cloro-4-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **305a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b** (392 mg, 2,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (446 mg, 2,0 mmole), carbonato de césio (1,30 g, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (115 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)di-paládio (0) (92 mg, 0,10 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 15 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **305a** (412 mg, 61 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  338,9.

Exemplo 305b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il)piridin-3-il)metilo **305b**

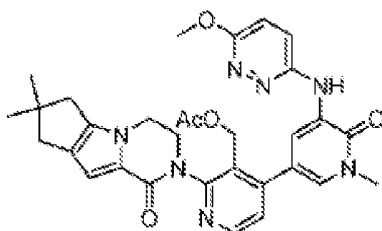
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, carregou-se com **305a** (200 mg, 0,60 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (238 mg, 0,60 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (254 mg, 1,2 mmole), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmole) e Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22 mg, 0,030 mmole) e acetonitrilo/água (8/0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional

por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (30 mL) e água (20 mL). Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 30 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **305b** (169 mg, 43 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 655,9.

Exemplo 305 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **305**

A uma solução de **305b** (160 mg, 0,24 mmole), em THF/*i*-propanol/água (6/4/3 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (29 mg, 1,2 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (15 mL) e acetato de etilo (20 mL). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **305**, sob a forma de um sólido branco (88 mg, 60 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 614,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,59-4,57 (m, 3H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H, sobreposição), 3,77-3,75 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,52-2,50 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 306a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **306a**



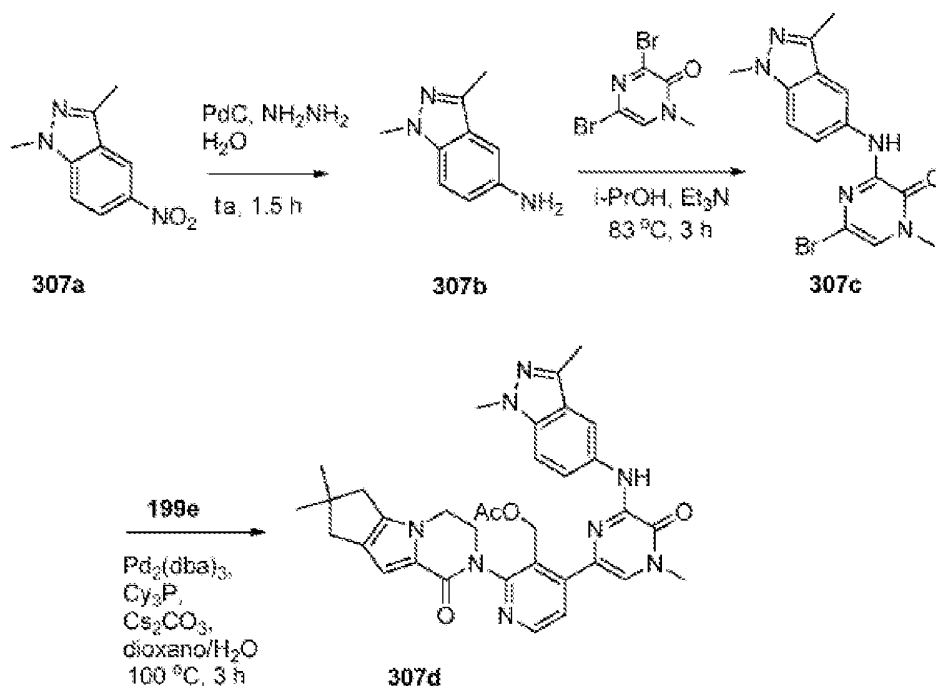
**306a**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 6-metoxipiridazin-3-amina (65 mg, 0,52 mmole), Xantphos (29 mg, 0,050 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmole), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (281 mg, 0,52 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 1,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 20 minutos, aqueceu-se à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois da reação estar completa, a mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (20 mL) e água (10 mL). Concentrou-se o acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **306a** (180 mg, 60 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 584,3.

Exemplo 306      3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(6-metoxipiridazin-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona  
**306**

Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **306a** (180 mg, 0,32 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (84 mg, 2,0 mmole), em THF (5 mL), *i*-propanol (5 mL) e água (1,5 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (20 mL) e água (10 mL). Concentrou-se o acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **306** (80 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 307a 1,3-Dimetil-5-nitro-1*H*-indazol **307a**



A uma solução de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,5 mmole), em etanol anidro (15 mL), adicionou-se cloridrato de 1,1-dimetil-hidrazina (3,38 g, 35,0 mmole), sob proteção de uma atmosfera de azoto. Aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 10 h e evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **307a** impuro (3,0 g), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  192,2.

Exemplo 307b 1,3-Dimetil-1*H*-indazol-5-amina **307b**

A uma solução de **307a** (impuro, 2,5 mmole), em etanol (95 %, 30 mL), adicionou-se  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,25 g, 25,0 mmole),  $\text{Pd/C}$  (100 mg), sob proteção de uma atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura, a  $50^\circ\text{C}$ , durante 1,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se através de uma almofada de CELITE®. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e o resíduo recristalizou em etanol anidro (5 mL), para se obter **307b**, sob a forma de um sólido branco



(340 mg, 84 %, ao longo de duas etapas). EM-ESI:  $[M+H]^+$  162,3.

Exemplo 307c 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-ilamino-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona **307c**

A uma solução de **307b** (280 mg, 1,74 mmole), em *i*-propanol (7 mL), adicionou-se trietilamina (352 mg, 3,48 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (H-005) (700 mg, 2,61 mmole). Depois de se agitar, à temperatura de refluxo, durante 6 h, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com *i*-propanol (2 x 2 mL) e secou-se, a 60 °C, a pressão reduzida, para se obter **307c**, sob a forma de um sólido castanho (560 mg, 92 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  347,8.

Exemplo 307d Acetato de (4-{6-[(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **307d**

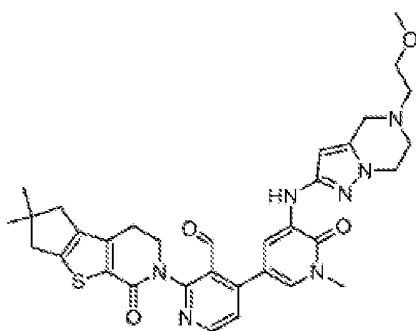
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **307c** (300 mg, 0,86 mmole), 1,4-dioxano (20 mL), água (1 mL), acetato de [4-(di-hidroxi-boranil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **199e** (512 mg, 1,28 mmole) e carbonato de céσιο (560 mg, 1,72 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se  $Ci_3P$  (96 mg, 0,34 mmole) e  $Pd_2(dba)_3$  (79 mg, 0,086 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano

(3 x 20 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 100:1, para se obter **307d** (230 mg, 43 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  620,9.

Exemplo 307 3-[4-[6-[(1,3-dimetilindazol-5-il)amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **307**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **307d** (230 mg, 0,37 mmole), hidróxido de lítio (89 mg, 3,7 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 10 mL) e água (2 mL). Filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **307** (41 mg, 19 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  578,4. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 2,0, 9,0$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,60 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 308a 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridino-3-carbaldeído **308a**



**308a**

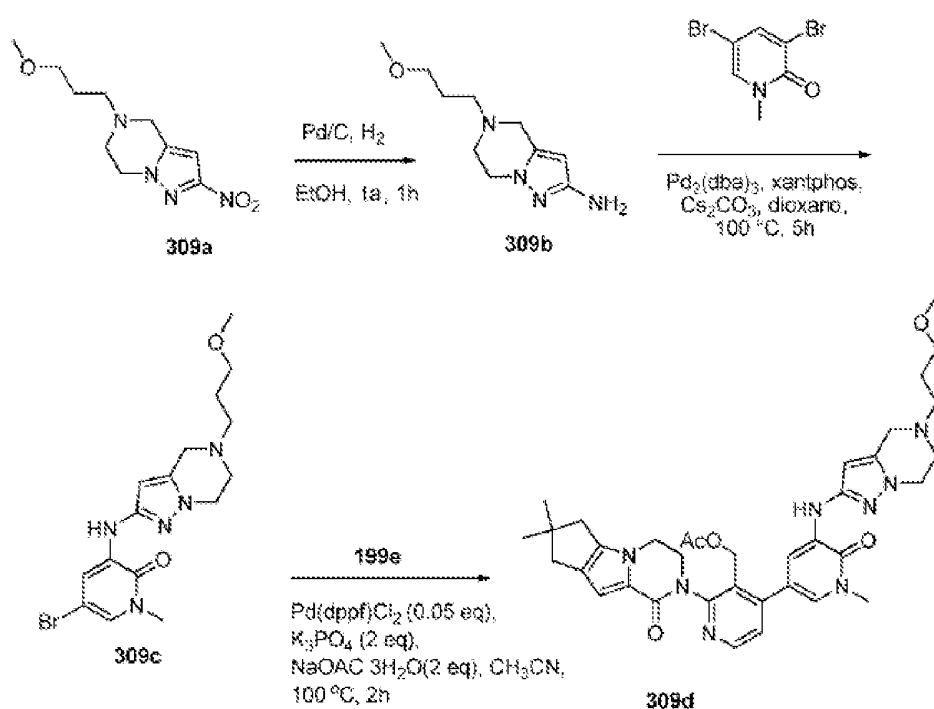
Seguindo o procedimento do exemplo 304 e a partir de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]deca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (250 mg, 0,693 mmole) e 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropi-razolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrame-til-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **304d** (595 mg, 0,1,386 mmole), obteve-se **308a**, sob a forma de um sólido amarelo (250 mg, 57 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 628,3.

Exemplo 308 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **308**

Seguindo os procedimentos do exemplo **304** e a partir de **308a** (230 mg, 0,366 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (27,7 mg, 0,732 mmole), obteve-se **308**, sob a forma de um sólido branco (53,2 mg, 23 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 629,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,00 (m, 1H),

2,91-2,87 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,68-2,53 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Exemplo 309a 5-(3-Metoxipropil)-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazina **309a**



Carregou-se um frasco de micro-ondas, equipado com um agitador magnético, com 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (600 mg, 2,2 mmole), 3-metoxipropan-1-amina (595 mg, 6,6 mmole) e DMSO (6 mL). Aqueceu-se, a 120 °C, sob radiação de micro-ondas, durante 0,5 h. Depois, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com acetato de etilo (30 mL). Lavou-se a mistura resultante com água (3 x 10 ml). Secou-se a camada orgânica e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado à pressão e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **309a** (350 mg, 66 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 241,1.

Exemplo 309b 5-(3-Metoxipropil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **309b**

A uma solução de **309a** (300 mg, 1,25 mmole), em etanol (20 mL), adicionou-se Pd/C (10 %, 30 mg). Carregou-se a mistura reacional com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura através de uma almofada de CELITE®. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **309b**, sob a forma de um sólido amarelo (250 mg, 92 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  211,3.

Exemplo 309c 5-Bromo-3-(5-(3-metoxipropil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **309c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmole), **309b** (250 mg, 1,2 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (55 mg, 0,060 mmole), Xantphos (70 mg, 0,12 mmole), carbonato de céσιο (782 mg, 2,4 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, a 100 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **309c** (200 mg, 42 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  396,2.

Exemplo 309d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-metoxipropil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **309d**

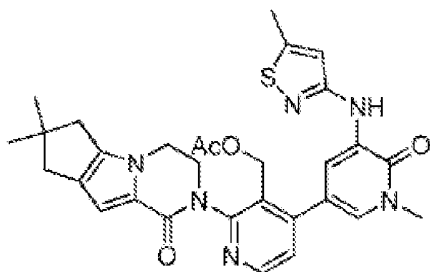
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **309c** (120 mg, 0,30 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (240 mg, 0,60 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmole), mono-hidrato de acetato de sódio (82 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12 mg, 0,015 mmole) e acetonitrilo/água (8/0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Extraiu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 10 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **309d** (150 mg, 74 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,9.

Exemplo 309 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **309**

A uma solução de **309d** (120 mg, 0,18 mmole), em THF/*i*-propanol/água (5/3/3 mL), adicionou-se mono-hidrato de

hidróxido de lítio (76 mg, 1,8 mmole). Agitou-se a mistura, a 30 °C, durante 1 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **309**, sob a forma de um sólido branco (85 mg, 76 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  627,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,05 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,64 (m, 2H), 3,48 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,93 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,59-2,58 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 310a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(5-metil-1,2-tiazol-3-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **310a**



**310a**

Carregou-se um tubo selado, de 25 mL, com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **273a** (150 mg, 0,28 mmole), cloridrato de 5-metilisotiazol-3-amina (55 mg, 0,33 mmole),  $Cs_2CO_3$  (183 mg, 0,56 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (27 mg, 0,030 mmole), Xantphos (35 mg, 0,060 mmole) e dioxano (10 mL). Depois de

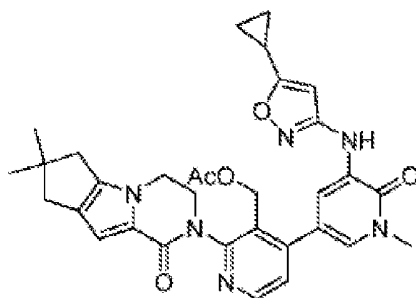
três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 110 °C, sob radiação de micro-ondas, durante 0,5 h. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com cloreto de metileno/metanol a 20:1, para se obter **310a**, sob a forma de um sólido amarelo (50 mg, 31 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 573,2.

Exemplo 310 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona  
**310**

A uma solução de **310a** (50 mg, 0,090 mmole), em THF/*i*-propanol/água (4 mL/4 mL/1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (21 mg, 0,90 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 0,5 h e concentrou-se a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com água (10 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter, um sólido amarelo, que se purificou por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **310**, sob a forma de um sólido amarelo (20 mg, 43 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 530,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,28-4,27 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52-2,50 (m, sobreposição, 5H), 1,27 (s, 6H).



Exemplo 311a Acetato de (4-{5-[(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **311a**



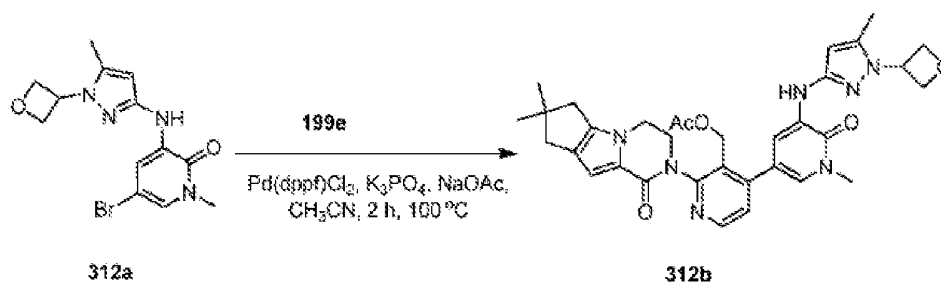
**311a**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-ciclopropilisoxazol-3-amina (80 mg, 0,65 mmole), Xantphos (29 mg, 0,050 mmole), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (45 mg, 0,050 mmole), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]-metilo **273a** (350 mg, 0,65 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 mg, 1,2 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 10 minutos, aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Depois, a mistura evaporou-se a pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (20 mL) e água (10 mL). Concentrou-se a camada orgânica a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **311a** (120 mg, 32 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 583,2.

Exemplo 311 3-[4-[5-[(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **311**

Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **311a** (120 mg, 0,20 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (80 mg, 2,0 mmole), em THF (5 mL), *i*-propanol (5 mL) e água (1,5 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (5 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **311** (65 mg, 58 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  541,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,45-4,44 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,22 (s, 6H) 1,03-0,99 (m, 2H), 0,84-0,81 (m, 2H).

Exemplo 312a 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **312a**



Aqueceu-se, a 80 °C, num tubo selado, durante a noite, uma mistura de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)piridin-2(1H)-ona **115a** (200 mg, 0,71 mmole), 3-iodo-oxetano (647 mg, 3,53 mmole),  $Cs_2CO_3$  (1150 mg, 3,53 mmole) e

acetonitrilo (5 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **312a**, sob a forma de um sólido amarelo (120 mg, 50 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 339,1.

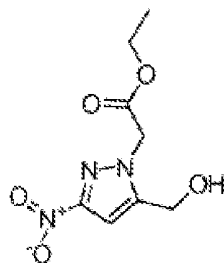
Exemplo 312b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-5-{[5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino}-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **312b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **312a** (170 mg, 0,50 mmole), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,{3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-4-il}borónico **199e** (200 mg, 0,50 mmole), CH<sub>3</sub>COONa (82 mg, 1,00 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (41 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212 mg, 1,00 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **312b**, sob a forma de um sólido branco (172 mg, 56 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 612,4.

Exemplo 312 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]-pirazin-4-ona **312**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **312b** (90 mg, 0,15 mmole) e hidróxido de lítio (14 mg, 0,60 mmole), em *i*-propanol/THF/água (6/4/2 mL). Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (10 mL) e diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **312**, sob a forma de um sólido branco (54 mg, 64 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  569,9. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 3H), 4,81-4,78 (m, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Exemplo 313a 2-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-acetato de etilo **313a**

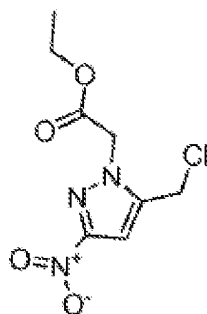


**313a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com acetonitrilo (30 mL), (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,43 g, 10,0 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (490 mg, 1,5 mmole) e 2-bromoacetato de etilo (2,00 g, 12 mmole). Agitou-se a mistura, a 40 °C, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão

reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **313a** (1,65 g, 72 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  229,9.

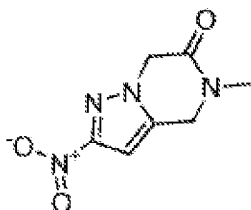
Exemplo 313b 2-(5-(Clorometil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo **313b**



**313b**

A uma mistura de **313a** (1,50 g, 6,55 mmole), em  $\text{CHCl}_3$  (60 mL), arrefecida a 0 °C, adicionou-se, lentamente,  $\text{SOCl}_2$  (2,34 g, 19,6 mmole), enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de 5 °C. Aqueceu-se a mistura reacional para 50 °C e agitou-se, a esta temperatura, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para 0 °C e parou-se a mistura reacional com água. A camada orgânica separou-se e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **313b** (1,1 g, 68 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  247,9.

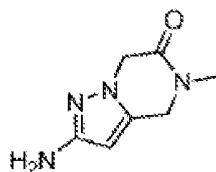
Exemplo 313c 5-Metil-2-nitro-4,5-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313c**



**313c**

A uma solução de **313b** (1,0 g, 4,0 mmole), em diclorometano (30 mL), adicionou-se uma solução de  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (1,07 g, 12,0 mmole, 35 %, em metanol). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 3 h e diluiu-se com água (30 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **313c** (450 mg, 57 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  196,9.

Exemplo 313d 2-Amino-5-metil-4,5-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313d**



**313d**

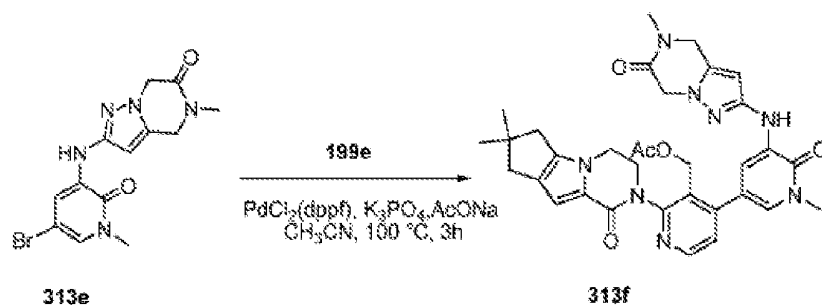
A uma solução de **313c** (450 mg, 2,3 mmole), em etanol (30 mL), adicionou-se Pd/C (10 %, 400 mg). Carregou-se a mistura reacional com hidrogénio gasoso (por via de um balão) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Após a reação estar completa, filtrou-se a mistura através de uma

almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **313d**, sob a forma de um sólido amarelo (320 mg, 84 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 167,1.

Exemplo 313e 2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **313d** (300 mg, 1,8 mmole), 3,5-dibromo-1-metil-piridin-2(1H)-ona (482 mg, 1,8 mmole), carbonato de céσιο (1,17 g, 3,6 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (104 mg, 0,18 mmole) e tris(di-benzilidenoacetona)dipaládio (0) (82 mg, 0,090 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 30 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 30/1), para se obter **313e** (390 mg, 61 %), sob a forma de um sólido amarelo.

Exemplo 313f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **313f**



Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **313e** (150 mg, 0,43 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (170 mg, 0,43 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (183 mg, 0,86 mmole), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,043 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, durante 3 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **313f** (131 mg, 49 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 625,3.

Exemplo 313 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **313**

Agitou-se, a 0 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **313f** (130 mg, 0,21 mmole) e hidróxido de lítio (10 mg, 0,42 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 7 mL) e água (2 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (10 mL) e acetato de etilo (3 x 10 mL).



Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **313** (60 mg, 49 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 4,62-4,54 (m, 4H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 314a 1-(6-Nitropiridin-3-il)azetidín-3-ol **314a**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetonitrilo (50 mL), 5-fluoro-2-nitropiridina (1,2 g, 7,9 mmole),  $K_2CO_3$  (2,1 g, 15,8 mmole) e cloridrato de azetidín-3-ol (1,3 g, 11,9 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 60 °C, durante 1 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1), para se obter **314a** (1,1 g, 73 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  196,0.

Exemplo 314b 1-(6-Aminopiridin-3-il)azetidín-3-ol **314b**

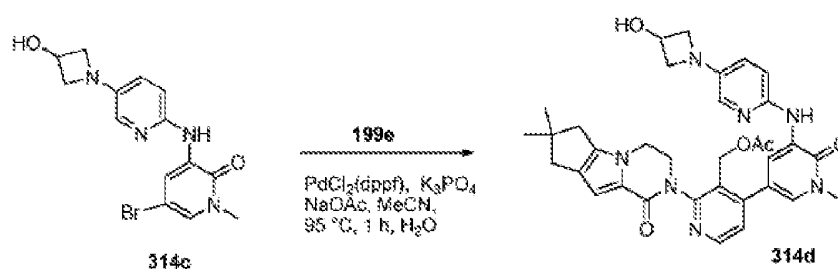
Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **314a** (1,0 g, 5,1 mmole), paládio em carvão a 10 % (10 % de humidade, 100 mg) e etanol (40 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 5 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o

frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **314b**, sob a forma de um sólido amarelo (792 mg, 85 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 166,1.

Exemplo 314c 5-Bromo-3-(5-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **314c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **314b** (792 mg, 4,8 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmole), tris-(di-benzilidenoacetona)dipaládio(0) (440 mg, 0,48 mmole), Xantphos (555 mg, 0,96 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1 g, 9,6 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 3,0 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 20:1), para se obter **314c**, sob a forma de um sólido amarelo (1,5 g, 89 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 351,1.

Exemplo 314d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **314d**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **314c** (176 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (198 mg, 0,50 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (41 mg, 0,050 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (212,0 mg, 1,0 mmole), acetato de sódio (82,0 mg, 1,0 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 1 hora. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **314d** impuro, sob a forma de um sólido castanho, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 623,8.

Exemplo 314 3-[4-[5-[[5-(3-Hidroxiacetidin-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol-[3,5-b]pirazin-4-ona **314**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 min, uma mistura de **314d** (produto impuro, 311,5 mg, 0,50 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (300 mg, 12,5 mmole), em *i*-propanol/THF/água (2:2:1, 10 mL). Concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água (10 mL) e diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **314** (46 mg, duas etapas: 16 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 581,9. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz,

1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 4H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,62 (m, 2H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,31-2,30 (m, 1H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 315 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidino-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **315**

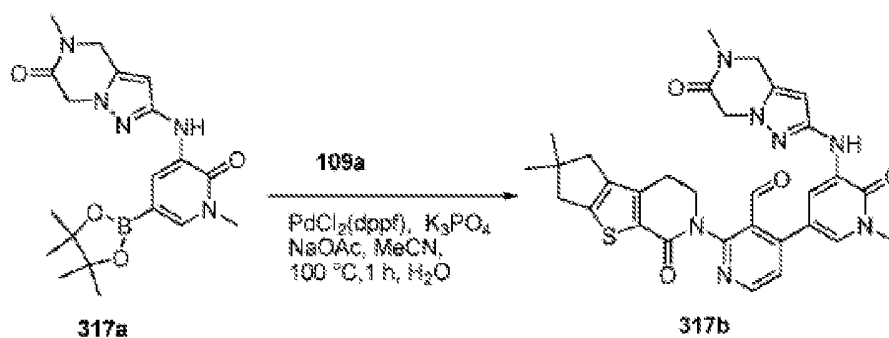
Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona por 2-aminopiridina, preparou-se **315** (27,3 mg, rendimento de 60 %). RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,95 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,48 (dt,  $J = 11,1, 6,6$  Hz, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,90-1,84 (m, 3H), 1,22 (s, 6H). ES-EM  $m/z$  611,4 [M+1].

Exemplo 316 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona **316**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina por 2-aminopiridina, preparou-se **316** (43,2 mg, rendimento de 84 %). RMN do  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (d,  $J = 9,8$  Hz,

2H), 3,82-3,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H). ES-EM  $m/z$  558,3 [M+1].

Exemplo 317a 5-Metil-2-(1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-4,5-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **317a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-5-metil-4,5-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e** (270 mg, 1,0 eq., 0,68 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (863,6 mg, 5,0 eq., 3,4 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (62,4 mg, 0,1 eq., 0,068 mmole), X-phos (64,8 mg, 0,2 eq., 0,14 mmole), acetato de potássio (200 mg, 3,0 eq., 2,04 mmole) e dioxano (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com argon, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **317a** impuro, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 399,9.

Exemplo 317b 2-{4,4-Dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-metil-6-oxo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridino-3-carbaldeído **317b**

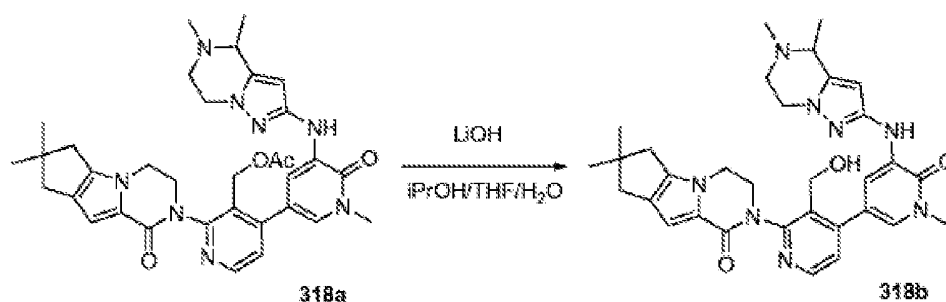
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **317a** (100 mg, 0,28 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (112 mg, 0,28 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (22,9 mg, 0,028 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (118,7 mg, 0,56 mmole), acetato de sódio (45,9 mg, 0,56 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 1 hora. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 50:1 a 30:1), para se obter **317b**, sob a forma de um sólido amarelo (60 mg, 36 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 597,8.

Exemplo 317 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-di-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **317**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 min, uma mistura de **317b** (60 mg, 0,10 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (11,3 mg, 0,30 mmole), em metanol (5 mL). Parou-se a mistura reacional com água (15 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter

**317** (15 mg, 25 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 599,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,82-4,66 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,42-4,33 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 318a Acetato de {4-[5-({4,5-dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **318a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i** (123 mg, 1,0 eq., 0,74 mmole), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-dia-zatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-3-il]-metilo **273a** (400 mg, 1,0 eq., 0,74 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (68 mg, 0,1 eq., 0,074 mmole), Xantphos (86 mg, 0,2 eq., 0,148 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (487 mg, 2,0 eq., 1,48 mmole) e dioxano (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de

sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 20:1, para se obter **318a**, sob a forma de um sólido castanho (221 mg, 48 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  624,9.

Exemplo 318b 10-{4-[5-({4,5-Dimetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-3-(hidroximetil)piridin-2-il}-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **318b**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **318a** (200 mg, 1,0 eq., 0,32 mmole), hidróxido de lítio (38 mg, 5,0 eq., 1,60 mmole), *i*-propanol/THF (8/8 mL) e água (2 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se o resíduo e repartiu-se entre água e diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter a mistura racémica **318b**, sob a forma de um sólido amarelo (91 mg, 43 %).

Exemplo 318 (R)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona **318**

A resolução por CLAR quiral (coluna: OZ-H, metanol a 100 % (acetato de etilo a 0,1 %)) de **318b**, separou os enantiómeros **318** e **319**. **318**: EM-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H),

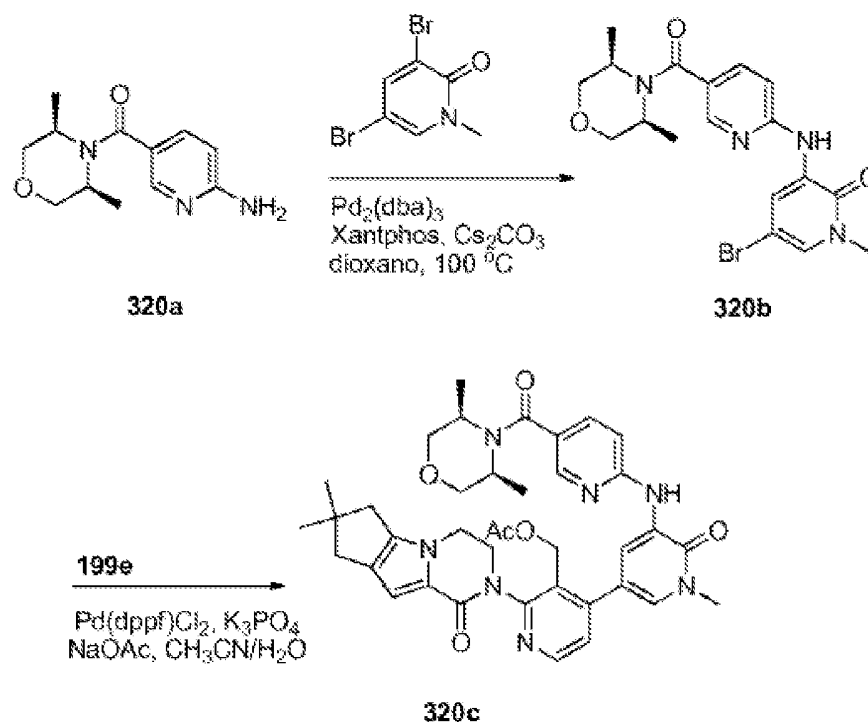


4,18-4,05 (m, sobreposição, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 319 (S)-2-(5-((4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona  
**319**

A resolução por CLAR quiral (coluna: OZ-H, metanol a 100 % (acetato de etilo a 0,1 %)) de **318b** racémico, separou os enantiómeros **318** e **319**. **319**: EM-ESI:  $[M+H]^+$  582,8. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,04 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, sobreposição, 4H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,46 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 320a (6-Aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a**



A uma solução de (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmole), em DMF (15 mL), adicionou-se HATU (3,8 g, 10 mmole), DIPEA (2,6 g, 20 mmole) e ácido 6-aminonicotínico (1,38 g, 10 mmole), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, durante 18 h. Depois, filtrou-se e purificou-se o filtrado por cromatografia (A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{água}$  a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **320a** (650 mg, 27 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  236,1.

Exemplo 320b 5-Bromo-3-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **320b**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **320a** (160 mg, 1,0 eq., 0,68 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (273 mg, 1,5 eq., 1,02 mmole),

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (64 mg, 0,1 eq., 0,070 mmole), Xantphos (79 mg, 0,2 eq., 0,14 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (444 mg, 2,0 eq., 1,36 mmole) e dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo, para se obter **320b** (190 mg, 66 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  420,8.

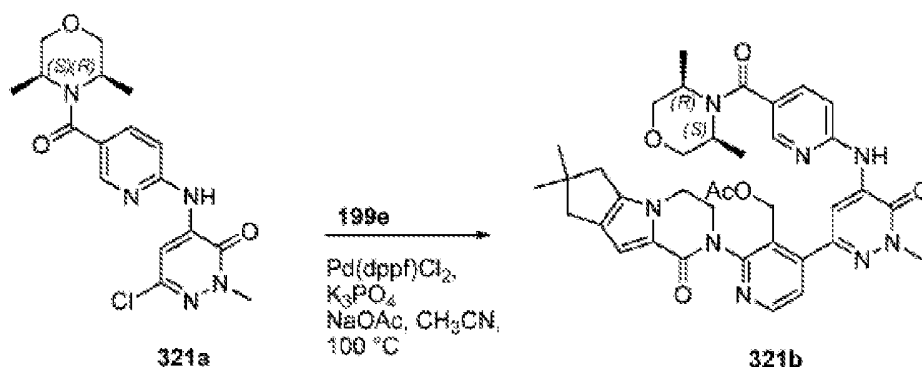
Exemplo 320c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **320c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **320b** (150 mg, 1,0 eq., 0,36 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridin-4-il}borónico **199e** (286 mg, 2,0 eq., 0,72 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (29 mg, 0,10 eq., 0,040 mmole),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (153 mg, 2,0 eq., 0,72 mmole), acetato de sódio (59 mg, 2,0 eq., 0,72 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **320c** (161 mg, 64 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  693,8.

Exemplo 320 3-[4-[5-[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **320**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **320b** (145 mg, 1,0 eq., 0,21 mmole), hidróxido de lítio (26 mg, 5,0 eq., 1,05 mmole), THF (4,0 mL), *i*-propanol (4,0 mL) e água (1,0 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo resultante com água (10 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **320** (35 mg, 26 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  651,9.

Exemplo 321a 6-Cloro-4-(5-((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **321a**



Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (6-aminopiridin-3-il)((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (235 mg, 1,0 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (232 mg, 1,05 mmole), carbonato de

césio (652 mg, 2,0 mmole) e 1,4-dioxano (6,0 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (116 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (70 mg, 0,10 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 2:1 a 1:10), para se obter **321a** (140 mg, 37 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378,3.

Exemplo 321b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil}piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}piridin-3-il)metilo **321b**

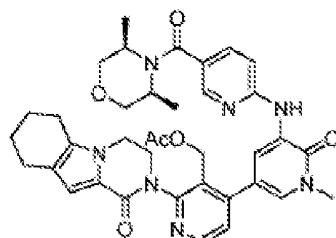
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **321a** (140 mg, 0,37 mmole), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (355 mg, 0,74 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (157 mg, 0,74 mmole), acetato de sódio (61 mg, 0,74 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paládio(II) (36 mg, 0,040 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,2 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1,5 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o

resíduo entre diclorometano (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **320b** (105 mg, 41 %), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 695,3.

Exemplo 321 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **321**

A uma solução de **321b** (105 mg, 0,15 mmole), em THF/*i*-propanol/água (2/1/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (36 mg, 1,5 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (25 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/água a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **321** (100 mg, 95 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 652,8. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 322a Acetato de (4-(5-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metilo **322a**



**322a**

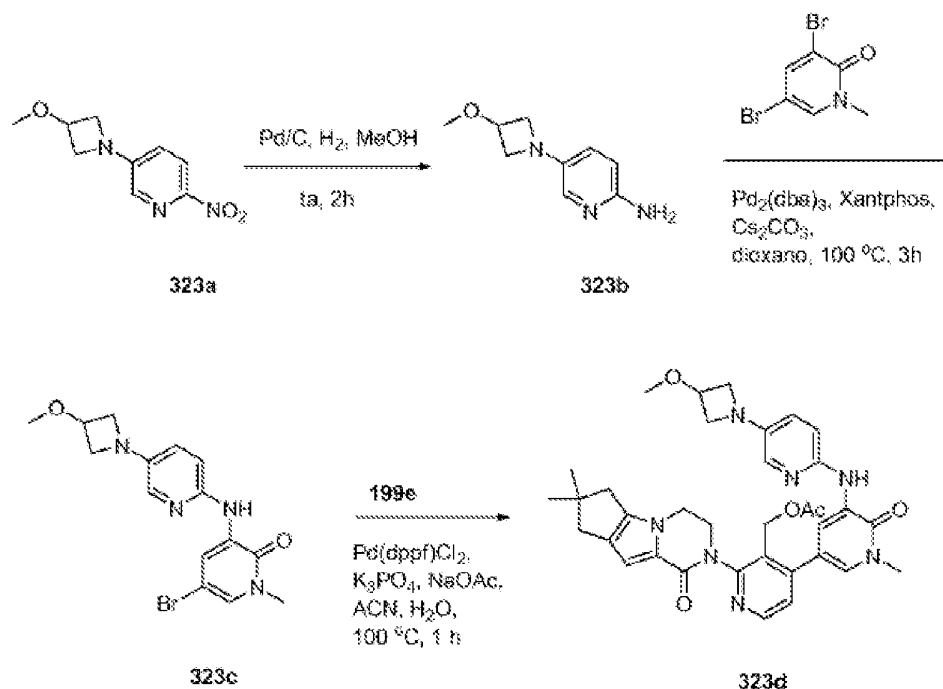
Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (120 mg, 0,50 mmole), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)-metilo **217a** (262 mg, 0,50 mmole), carbonato de césio (326 mg, 1,0 mmole) e 1,4-dioxano (6 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (58 mg, 0,10 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)di-paládio(0) (45 mg, 0,050 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80/1 a 50/1), para se obter **322a** (200 mg, 59 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  680,3.

Exemplo 322      2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona **322**

A uma solução de **322a** (136 mg, 0,20 mmole), em THF/*i*-propanol/água (4/2/1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (48 mg, 2,0 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 2 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (15 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/água a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **322** (50 mg, 40 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 638,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,95 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,23-3,99 (m, 5H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, sobreposição, 5H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 2H), 1,80-1,79 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).



Exemplo 323a 5-(3-Metoxiazetidina-1-il)-2-nitropiridina **323a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com cloridrato de 3-metoxiazetidina (1,0 g, 8,09 mmole), 5-bromo-2-nitropiridina (1,97 g, 9,71 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (370,1 mg, 0,404 mmole), Xantphos (467,6 mg, 0,809 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7,9 g, 24,3 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura reacional, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de  $\text{N}_2$ , durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **323a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,63 g, 96 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  210,2.

Exemplo 323b 5-(3-Metoxiazetidín-1-il)piridín-2-amina **323b**

A uma solução de **323a** (1,5 g, 7,17 mmole), em metanol (150 mL), adicionou-se Pd/C a 10 % (150 mg). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com H<sub>2</sub>. Após agitação, à temperatura ambiente, durante 2 h, filtrou-se a mistura. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **323b**, sob a forma de um óleo amarelo (1,2 g, 93 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 180,1.

Exemplo 323c 5-Bromo-3-(5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metilpiridín-2(1H)-ona **323c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **323b** (1,2 g, 6,7 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona (2,14 g, 8,04 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (306,5 mg, 0,335 mmole), Xantphos (387,3 mg, 0,67 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,37 g, 13,4 mmole) e dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura reacional, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 3 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se obter **323c**, sob a forma de um sólido castanho (1,16 g, 47 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 364,8.

Exemplo 323d Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(3-metoxiazetidín-1-il)piridín-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)piridín-3-il)metilo **323d**

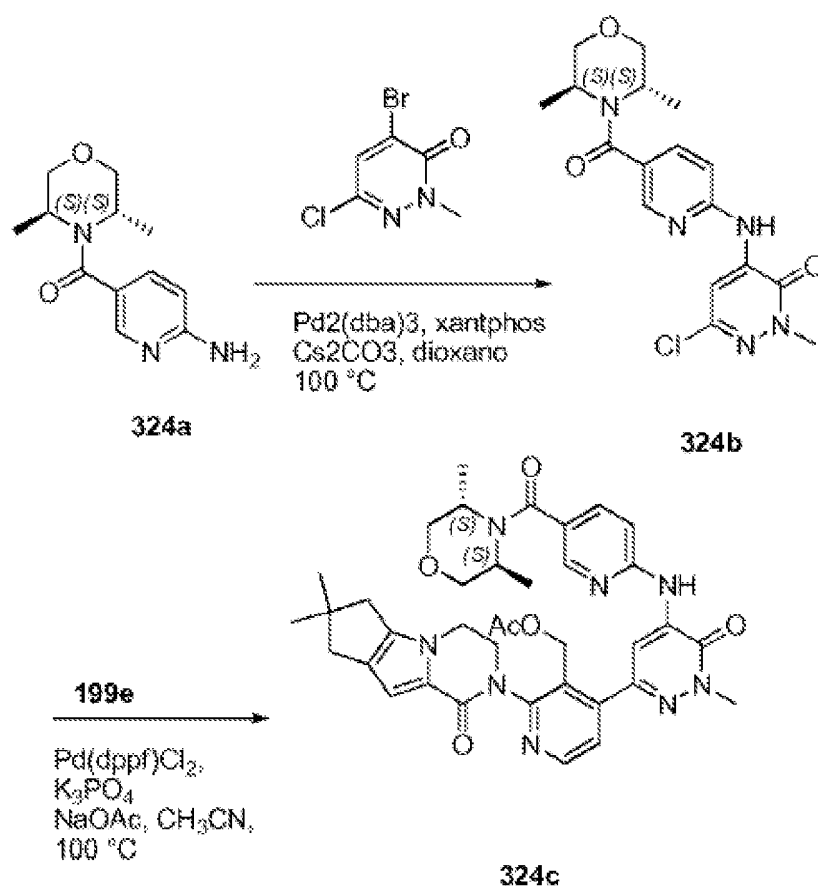
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **323c** (150 mg, 0,411 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (326,5 mg, 0,822 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,8 mg, 0,0205 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (174,3 mg, 0,822 mmole), acetato de sódio (67,5 mg, 0,822 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (5 gotas). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura reacional, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **323d**, sob a forma de um óleo amarelo (180 mg, 68,7 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,8.

Exemplo 323 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol-[3,5-b]pirazin-4-ona **323**

A uma solução de **323d** (160 mg, 0,251 mmole), em THF (5 mL), *i*-propanol (5 mL) e água (5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (95 mg, 2,51 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Depois, concentrou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (10 mL). Extraiu-se a mistura resultante com diclorometano (3 x 15 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **323**

(33,8 mg, 23 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  595,8. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,55 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,91 (dd,  $J = 2,5, 8,5$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 4H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 324a (6-Aminopiridin-3-il)((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **324a**



A uma solução de (3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolina (115 mg, 1,0 mmole), em DMF (2 mL), adicionou-se HATU (380 mg, 1,0 mmole), DIPEA (260 mg, 2,0 mmole) e ácido 6-aminonicotínico (138 mg, 1,0 mmole), à temperatura ambiente.

Após agitação, durante 18 h, filtrou-se a mistura reacional e purificou-se por cromatografia (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/água a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **324a** (80 mg, 34 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM (ESI): 236,1 (M+H).

Exemplo 324b 6-Cloro-4-(5-((3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino-4-carbonil)piridino-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **324b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (8 mL), carbonato de céσιο (221 mg, 0,68 mmole), **324a** (80 mg, 0,34 mmole) e 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (80 mg, 0,36 mmole). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 5 minutos, adicionou-se Xantphos (40 mg, 0,068 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (24 mg, 0,034 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 para acetato de etilo a 100 %), para se obter **324b** (40 mg, 31 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378,3.

Exemplo 324c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]carbonil)piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}piridin-3-il)-metilo **324c**

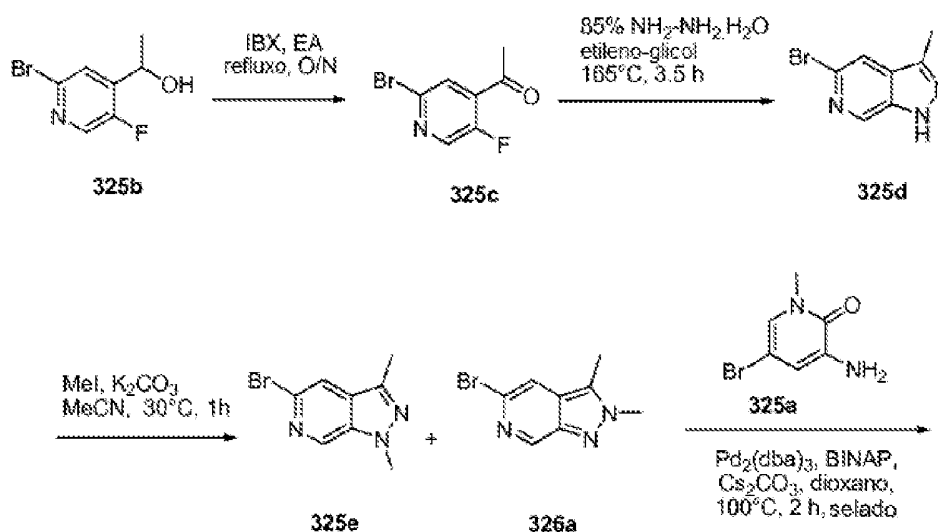
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **324b** (40 mg, 0,11 mmole), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo-[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (105 mg, 0,22 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (47 mg, 0,22 mmole), acetato de sódio (18 mg, 0,22 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paládio (II) (20 mg, 0,022 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (6 gotas). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1,5 h. A análise de CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **324c** (40 mg, 52 %), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 695,3.

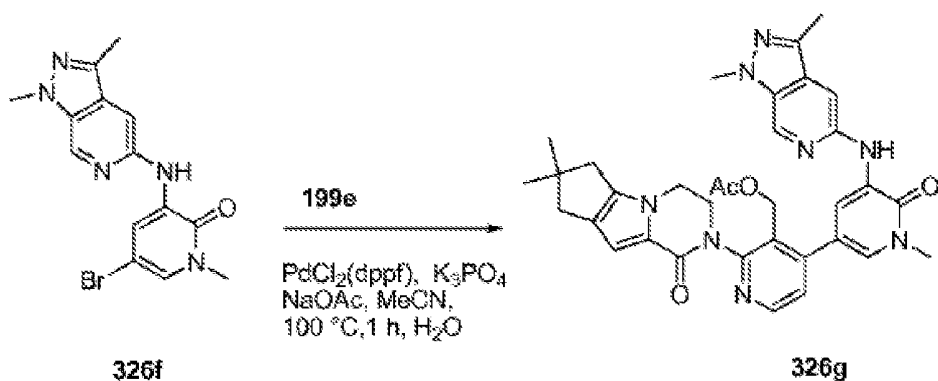
Exemplo 324 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **324**

A uma solução de **324c** (40 mg, 0,057 mmole), em THF/*i*-propanol/água (1/1/0,5 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (14 mg, 0,57 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). Lavaram-

se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/água a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **324** (10 mg, 27,7 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,0, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,5 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,60-4,57 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,21 (s, 6H).

Exemplo 325a 3-Amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a**





A uma solução de 5-bromo-3-(difenilmetilenoamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,82 g, 10,4 mmole), em acetato de etilo (10 mL), adicionou-se HCl/dioxano 4 M (7,8 mL, 31,3 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 0,5 h e concentrou-se a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com éter metílico de *tert*-butilo e filtrou-se. Dissolveu-se o sólido em acetato de etilo (10 mL) e água (10 mL). Ajustou-se o pH da mistura resultante entre 7 e 8 por adição, gradual, de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se, três vezes, com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida, para se obter **325a**, sob a forma de um sólido amarelo (1,1 g, 52 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 202,9.

Exemplo 325b 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanol **325b**

A um frasco de 250 mL, de três tubuladuras, adicionou-se uma solução em THF (20 mL) de 2-bromo-5-fluoropiridina (8,80 g, 50 mmole). A -78 °C, adicionou-se, gota a gota, à solução LDA (25,0 mL, 50 mmole, 2,5 M, em THF). Após agitação, durante 5 min, adicionou-se, gota a gota, por via de uma seringa, di-isopropilamina (7,0 mL, 50 mmole) e agitou-se a mistura, a -78 °C, durante 4 h. Adicionou-se, gota a gota, por via de uma seringa, uma solução de acetaldeído, em THF (11 mL, 55 mmole, 5 M, em THF). Eliminaram-se os conteúdos do banho frio e agitou-se, com aquecimento, para a temperatura



ambiente, durante a noite. Diluiu-se a mistura com água (150 mL) e agitou-se, vigorosamente, durante 5 min. Concentraram-se os conteúdos a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com éter de etilo (3 x 150 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com MgSO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter um óleo amarelo, que se purificou por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 5:1), para se obter **325b** (8,0 g, 72,7 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 220,1. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Exemplo 325c 1-(2-Bromo-5-fluoropiridin-4-il)etanona **325c**

Agitou-se, a 85 °C, durante 20 h, uma mistura de **325b** (7,5 g, 34,2 mmole) e ácido 2-iodoxibenzoico (38,4 g, 137 mmole), em acetato de etilo (200 mL). Filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 20:1 a 10:1), para se obter **325c** (6,8 g, 92 %), sob a forma de um óleo amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 217,9.

Exemplo 325d 5-Bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325d**

A um frasco de 250 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, adicionou-se etileno-glicol anidro (30 mL) e **325c** (4,3 g, 20 mmole). Depois, adicionou-se, gota a gota, por via de uma seringa, hidrato de hidrazina (5,0 mL, 4,8 g, 81,6 mmole). Aqueceu-se a mistura, a 165 °C, durante

3,5 h. Arrefeceu-se a mistura castanha alaranjada resultante para a temperatura ambiente e verteu-se os conteúdos numa mistura agitada de 100 mL de gelo/água (1:1), em que ocorreu a precipitação. Após agitação, durante 10 min, recolheu-se o precipitado esbranquiçado, secou-se *in vacuo*, para se obter **325d**, sob a forma de um sólido esbranquiçado (3,1 g, 74 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 211,9.

Exemplo 325e 5-Bromo-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **325e** e 5-Bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **325d** (3,0 g, 14,2 mmole), CH<sub>3</sub>I (2,40 g, 17,0 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 g, 21,3 mmole), em acetonitrilo (60 mL). Filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 8:1, para se obter **325e** (920 mg, 29,0 %), sob a forma de um sólido branco e eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 2:1, para se obter **326a** (390 mg, 12,0 %), sob a forma de um sólido cinzento. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 226,1.

Exemplo 325f 5-Bromo-3-(1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325f**

Carregou-se um tubo selado, com **325e** (202 mg, 1,0 mmole), **325a** (337,5 mg, 1,5 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (91,7 mg, 0,10 mmole), BINAP (124,6 mg, 0,20 mmole), carbonato de céσιο (650 mg, 2,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se o tubo selado, a 100 °C, durante 2 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter

de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1), para se obter **325f** (140 mg, 40 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,2.

Exemplo 325g Acetato de {4-[5-({1,3-dimetil-1H-pirazolo-[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **325g**

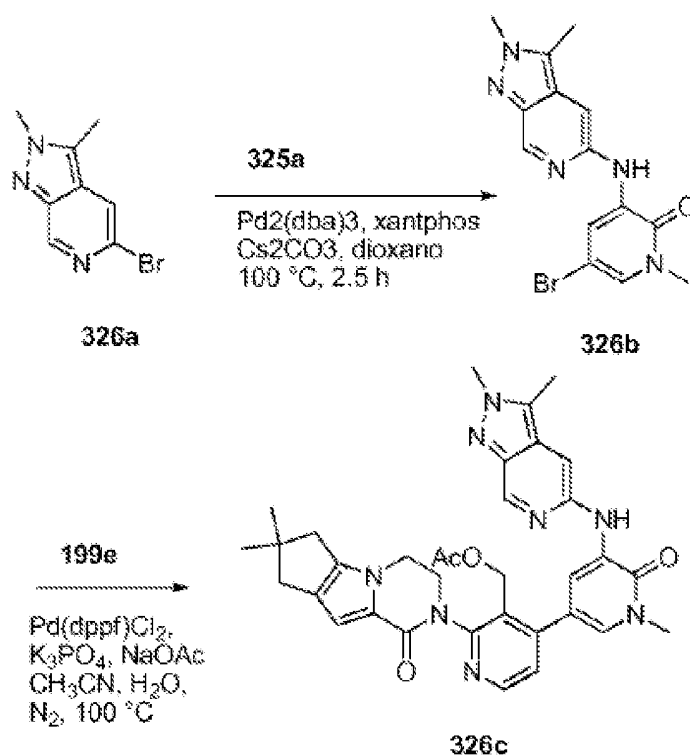
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **325f** (120 mg, 0,35 mmole), ácido {3-[(acetoxi)-metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (417 mg, 1,05 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (29 mg, 0,035 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (148,0 mg, 0,70 mmole), acetato de sódio (57,4 mg, 0,70 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (15 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **325g**, sob a forma de um sólido amarelo (70 mg, 33 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 620,8.

Exemplo 325 3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo-[3,5-b]pirazin-4-ona **325**

Agitou-se, a 35 °C, durante 30 min, uma mistura de **325g** (60 mg, 0,10 mmole) e hidróxido de lítio (60 mg, 2,5 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 4 mL) e água (1 mL). Adicionou-se

água (10 mL) à mistura reacional e concentrou-se a mistura resultante a pressão reduzida. Extraiu-se, três vezes, o resíduo com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **325**, sob a forma de um sólido amarelo (20 mg, 31 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  578,8. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8,80 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, sobreposição, 5H), 1,22 (s, 6H).

Exemplo 326b 5-Bromo-3-(2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **326b**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de

refluxo, com 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a**, a partir do exemplo **325** (452 mg, 2,0 mmole), 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a** (400 mg, 2,0 mmole), carbonato de céσιο (1,3 g, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 5 minutos, adicionou-se BINAP (124 mg, 0,2 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (140 mg, 0,2 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (2/1 para acetato de etilo a 100 %), para se obter **326b** (160 mg, 23 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,3.

Exemplo 326c Acetato de {4-[5-({2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il}metilo **326c**

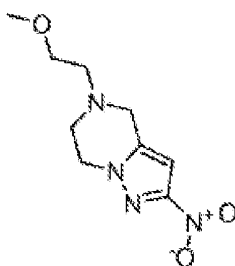
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **326b** (160 mg, 0,46 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (300 mg, 0,69 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (195 mg, 0,92 mmole), acetato de sódio (75 mg, 0,92 mmole), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (42 mg, 0,046 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (6 gotas). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1,5 h. A análise de CL/EM mostrou a conversão completa para o

produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com diclorometano (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 60:1, para se obter **326c** (130 mg, 45 %), sob a forma de um sólido negro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 621,3.

Exemplo 326 3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo-[3,5-b]pirazin-4-ona **326**

A uma solução de **326c** (130 mg, 0,21 mmole), em THF/*i*-propanol/água (4/2/1 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (50 mg, 2,0 mmole), à temperatura ambiente. Depois de se agitar a mistura reacional, durante 3 h, a CL/EM indicou que a reação estava completa. Depois, verteu-se a mistura em água (30 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (30 mL), secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo sólido por CLAR preparativa de fase inversa, (A: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/água a 1 %, B: acetonitrilo), para se obter **326** (60 mg, 50 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 579,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,50-4,46 (m, 2H), 4,24-4,19 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,86-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,62-2,53 (m, sobreposição, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

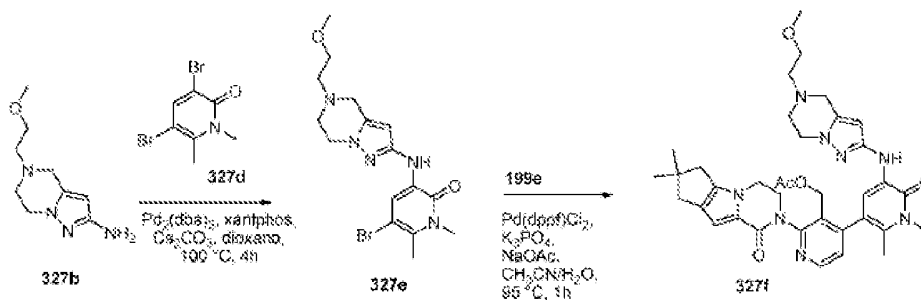
Exemplo 327a 5-(2-Metoxietil)-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidro-  
pirazolo[1,5-a]pirazina **327a**



**327a**

A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-  
[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmole) **209a**, em acetonitrilo  
(10 mL), adicionou-se  $K_2CO_3$  (311,9 mg, 2,26 mmole) e 1-bromo-  
2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmole). Aqueceu-se a mistura  
reacional, a 80 °C, durante 17 h, sob radiação de micro-  
ondas. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a  
conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a  
mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-  
se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **327a**, sob a  
forma de um sólido branco (230 mg, 90 %), que se utilizou na  
etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  227,0.

Exemplo 327b 5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-  
[1,5-a]pirazin-2-amina **327b**



A uma solução de **327a** (286 mg, 1,26 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se Pd/C (28,6 mg). Despejou-se o sistema e depois voltou-se a encher com H<sub>2</sub>. Após agitação, à temperatura ambiente, durante 2 h, filtrou-se a mistura. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **327b**, sob a forma de um sólido amarelo (240 mg, 97 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 197,0.

Exemplo 327c 3,5-Dibromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona **327c**

Fez-se uma suspensão de 6-metil-piridin-2-ol (10,9 g, 0,10 mole), em diclorometano anidro (300 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente. Sob arrefecimento com um banho de arrefecimento de água gelada, adicionou-se, lentamente, em porções, N-bromo-succinimida (NBS) (11,4 g, 0,20 mole), ao longo de um intervalo de tempo de 5 minutos. Agitou-se a suspensão, à temperatura de refluxo, durante 2 horas. Depois, filtrou-se a suspensão. Lavou-se cuidadosamente o bolo filtrado com metanol e secou-se *in vacuo*, para se obter **327c**, sob a forma de um sólido branco (22,7 g, 85 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 266.

Exemplo 327d 3,5-Dibromo-1,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona **327d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com DMF (50 mL), **327c** (10,0 g, 37,5 mmole), CH<sub>3</sub>I (5,3 g, 37,5 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,8 g, 56,2 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 5 h. Adicionou-se água (100 mL) e recolheu-se o sólido branco resultante, para se obter **327d** (8,2 g, 78 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 280.



Exemplo 327e 5-Bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1,6-dimetilpiridin-2-(1H)-ona **327e**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **327b** (392 mg, 2,0 mmole), **327d** (562 mg, 2,0 mmole), carbonato de césio (1,30 g, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da suspensão, durante 10 minutos, adicionou-se Xantphos (115 mg, 0,20 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,10 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com diclorometano (2 x 15 mL). Concentraram-se os filtrados combinados a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **327e** (490 mg, 62 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 396,2.

Exemplo 327f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1,2-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **327f**

Carregou-se um frasco de 25 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **327e** (158 mg, 0,40 mmole), ácido {3-[(acetiloxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (159 mg, 0,40 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (170 mg, 0,80 mmole), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15 mg,

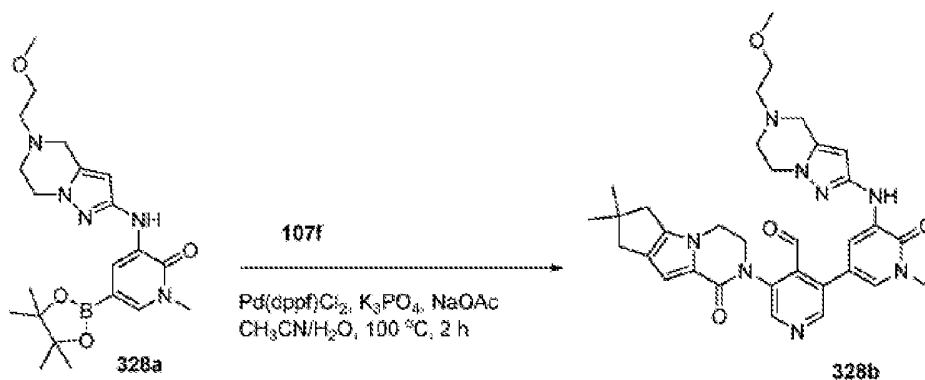
0,020 mmole) e acetonitrilo/água (7/0,5 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 1 h. A análise de CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e diluiu-se com diclorometano (50 mL) e água (30 mL). Extraíu-se a camada aquosa com diclorometano (2 x 30 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo negro por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 80:1 a 30:1), para se obter **327f** (120 mg, 45 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 668,8.

Exemplo 327 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **327**

A uma solução de **327f** (120 mg, 0,18 mmole), em THF/*i*-propanol/água (6/4/3 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (22 mg, 0,90 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h. Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (15 mL). Depois, extraíu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com sulfato de sódio e concentraram-se à pressão. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **327**, sob a forma de um sólido branco (55 mg, 49 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 626,9. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,61 (bs, 1H), 4,53-4,45 (m, 3H), 4,26-4,16 (m, 3H), 4,03-3,97 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 5H, sobreposição), 3,58 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (t,

$J = 5,0 \text{ Hz}$ , 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 328a 3-(5-(2-Metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-piridin-2(1H)-ona **296f** (330 mg, 0,86 mmole), Pin<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (329 mg, 1,30 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40 mg, 0,043 mmole), X-phos (41 mg, 0,086 mmole), acetato de potássio (169 mg, 1,726 mmole) e dioxano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com N<sub>2</sub>, aqueceu-se a mistura, a 70 °C, durante 2 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Lavou-se o resíduo com éter de petróleo, para se obter **328a**, sob a forma de um óleo negro (240 mg, 80 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 348,3.

Exemplo 328b 3-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-5-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridino-4-carbaldeído **328b**

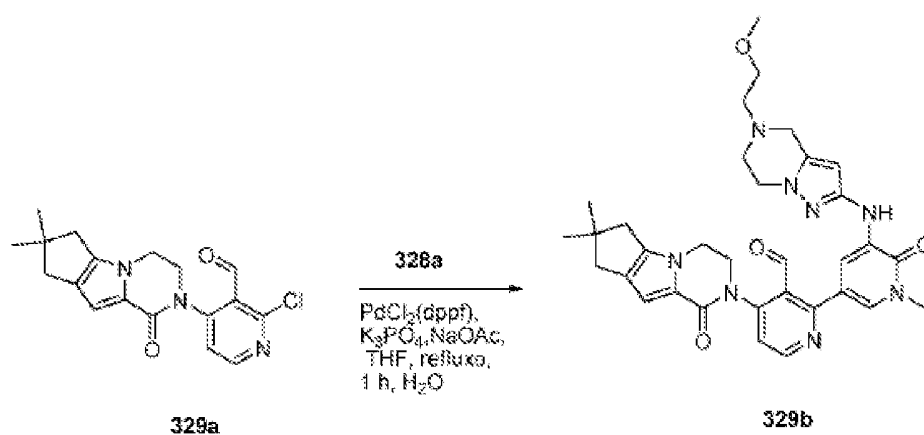
Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-4-carbaldeído **107f** (100 mg, 0,26 mmole), **328a** (110 mg, 0,26 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,026 mmole), acetato de sódio (50 mg, 0,50 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 mg, 0,50 mmole) e acetonitrilo/água (5 mL/1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 10:1, para se obter **328b** (50 mg, 32 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,3.

Exemplo 328 3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-clopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **328**

Agitou-se, a 25 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **328b** (50 mg, 0,08 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (8,0 mg, 0,20 mmole), em metanol (4 mL). Parou-se a mistura reacional com água (10 mL) e evaporou-se a pressão reduzida. Adicionou-se o resíduo e extraiu-se com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **328** (13 mg, 25 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 613,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H),

7,31 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 3H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,71-3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,77 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 329a 2-Cloro-4-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído  
**329a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (612 mg, 3,0 mmole), 4-bromo-2-cloronicotinaldeído (2,0 g, 9,0 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (275 mg, 0,30 mmole), Xantphos (347 mg, 0,60 mmole), carbonato de céσιο (1,95 g, 6,0 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 97 °C, durante a noite. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:2, para se obter **329a**, sob a forma de um sólido amarelo (660 mg, 65 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 344,1.

Exemplo 329b 4-{4,4-Dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-2-(5-{[5-(2-metoxietil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridino-3-carbaldeído **329b**

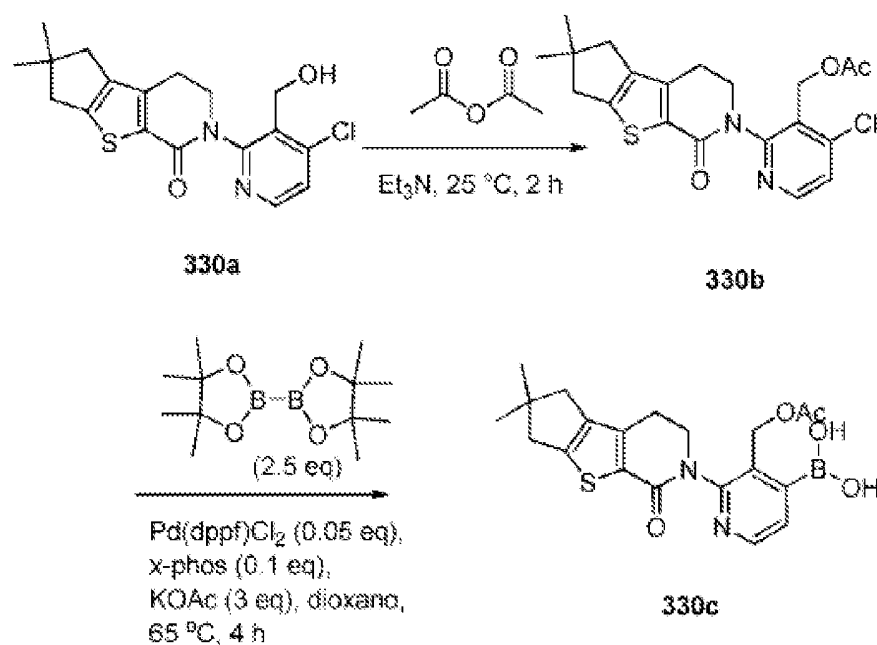
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **329a** (100 mg, 0,30 mmole), 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **328a** (257 mg, 0,60 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,030 mmole), K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (127 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmole), água (0,50 mL) e THF (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **329b**, sob a forma de um sólido castanho (60 mg, 34 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 611,3.

Exemplo 329 3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-clopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **329**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 10 min, uma mistura de **329b** (50 mg, 0,080 mmole) e NaBH<sub>4</sub> (9,1 mg, 0,24 mmole), em metanol (5 mL). Parou-se a mistura reacional com água (10 mL) e evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter

**329** (15 mg, 30 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  613,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,66 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,12 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,24-4,23 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,00 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,77 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 330a 10-[4-Cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **330a**



Agitou-se, a 0 °C, durante 0,5 h, uma mistura de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridino-3-carbaldeído **109a** (1,2 g, 3,3 mmole),  $NaBH_4$  (228 mg, 6,0 mmole) e metanol (10 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água (10 mL) e concentrou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (2 x 15 mL). Concentraram-se os extratos

combinados de diclorometano a pressão reduzida, para se obter **330a**, sob a forma de um sólido amarelo claro (1,0 g, 84 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  362,9.

Exemplo 330b Acetato de (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **330b**

Agitou-se, a 25 °C, durante 2 h, uma mistura de **330a** (1,0 g, 2,76 mmole), trietilamina (610 mg, 6,0 mmole) e anidrido acético (5 mL). Depois, parou-se a mistura reacional com água (10 mL) e ajustou-se o pH para cerca de 8 com NaHCO<sub>3</sub> (aq.). Extraíu-se a mistura com diclorometano (2 x 15 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/éter de petróleo a 1:1, para se obter **330b**, sob a forma de um sólido amarelo claro (1,0 g, 90 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  405,2.

Exemplo 330c Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **330b** (1,0 g, 2,47 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,87 g, 7,40 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg, 0,13 mmole), X-phos (125 mg, 0,25 mmole), acetato de potássio (500 mg, 5,0 mmole) e 1,4-dioxano (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 65 °C, durante 4 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **330c** (1,0 g, 98 %), sob a forma de um



óleo castanho, que se utilizou sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  415,2.

Exemplo 330d (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **330d**

Agitou-se, a 60 °C, durante 2 h, uma mistura de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (4,71 g, 30 mmole),  $BH_3/THF$  (75 mL, 1 mole/L, 75 mmole). Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e adicionou-se HCl 4 M (19 mL, 75 mmole). Agitou-se, a 70 °C, durante 2 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, concentrou-se a mistura, a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e salmoura (100:100 mL). Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (4 x 50 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com  $Na_2SO_4$  e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 1:1), para se obter **330d** (3,5 g, 79 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  144,2.

Exemplo 330e 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol **330e**

Carregou-se um tubo selado, com **330d** (2,145 g, 15 mmole),  $Cs_2CO_3$  (978 mg, 3,0 mmole) e 2,2-dimetiloxirano (15 mL). Agitou-se a mistura, a 70 °C, durante 3 h. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, concentrou-se a mistura a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 1:1), para se obter **330e** (1,2 g, 38 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI:  $[M+H]^+$  216,2.

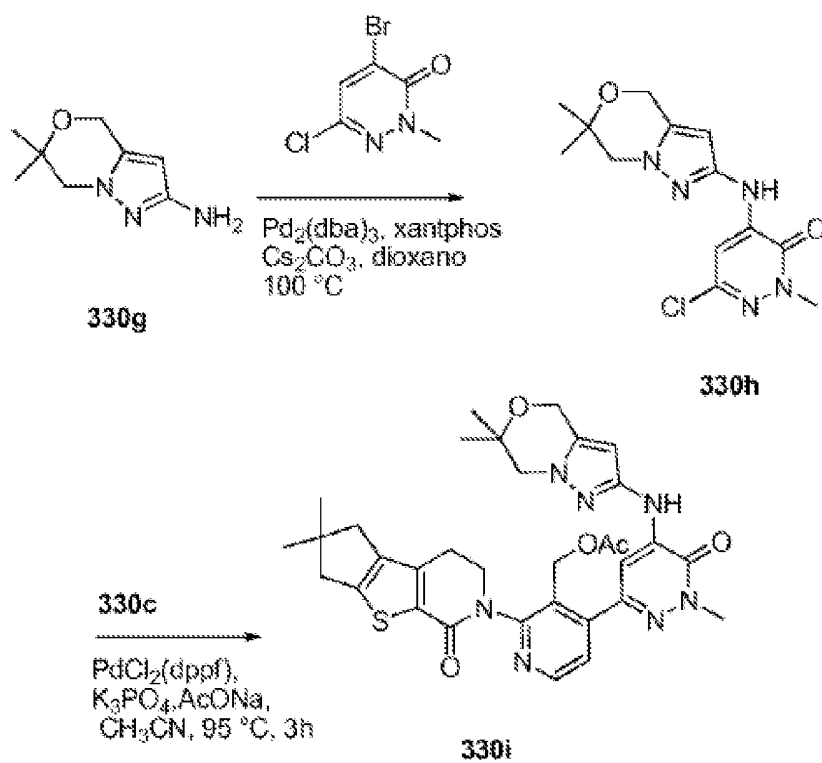
Exemplo 330f 6,6-Dimetil-2-nitro-6,7-di-hidro-4H-pirazolo-  
[5,1-c][1,4]oxazina **330f**

A uma solução de **330e** (1,1 g, 5,1 mmole), em DMF (10 mL), adicionou-se NaH (dispersão em óleo mineral a 60 %, 246 mg, 6,14 mmole), a 0 °C. Agitou-se a suspensão resultante, durante 30 min, seguido pela adição de cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo (1169 mg, 6,14 mmole). Agitou-se a mistura, a 60 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se a mistura com diclorometano. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com um gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (de 9:1 a 2:1), para se obter **330f** (228 mg, 22 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 198,3.

Exemplo 330g 6,6-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c]-  
[1,4]oxazin-2-amina **330g**

Purgou-se com azoto um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura e carregou-se com **330f** (0,21 g, 1,25 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 125 mg) e metanol (10 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **330g** (167 mg, 93 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 168,1.

Exemplo 330h 6-Cloro-4-(6,6-dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazo-  
lo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona  
**330h**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **330g** (250 mg, 1,5 mmole), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (669 mg, 3,0 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (137 mg, 0,15 mmole), Xantphos (173 mg, 0,30 mmole),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (978 mg, 3,0 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e lavou-se com acetato de etilo, para se obter **330h**, sob a forma de um sólido amarelo (209 mg, 45 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  310,1.

Exemplo 330i Acetato de {4-[5-({6,6-dimetil-4H,6H,7H-pirazo-  
zolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hi-  
dropiridazin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo-

[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridin-3-il}metilo

### **330i**

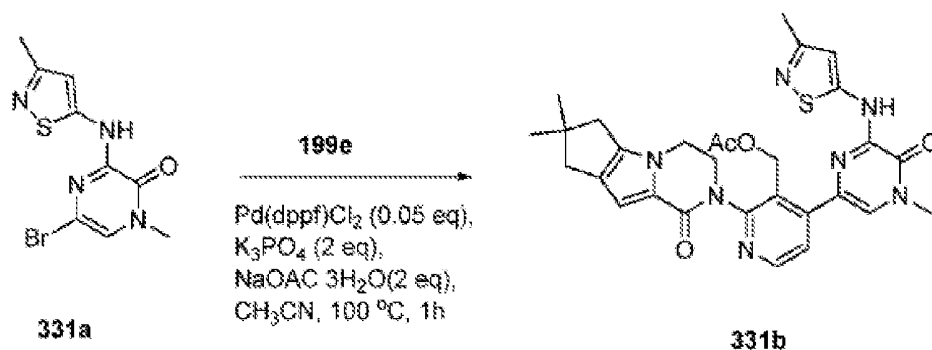
Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **330h** (133 mg, 0,43 mmole), **330c** (178 mg, 0,43 mmole), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (182 mg, 0,86 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0,043 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 20 minutos, aqueceu-se a mistura reacional, a 95 °C, durante 3 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **330i**, sob a forma de um sólido amarelo (69 mg, 25 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 644,3.

Exemplo 330 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolo-[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidro-ciclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona **330**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 h, uma mistura de **330i** (69 mg, 0,11 mmole) e hidróxido de lítio (10 mg, 0,42 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1, 3,5 mL) e água (1 mL). Depois, concentrou-se a mistura a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (10 mL). Extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **330** (30 mg, 47 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 602,5. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,82 (s, 2H),

4,60-4,58 (m, 2H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,79-2,75 (m, 2H), 2,59-2,54 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

Exemplo 331a 5-Bromo-1-metil-3-(3-metilisotiazol-5-ilamino)pirazin-2(1H)-ona **331a**



Carregou-se um tubo selado, equipado com um agitador magnético, com 3-metilisotiazol-5-amina (170 mg, 1,5 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (400 mg, 1,5 mmole), Pd(OAc)<sub>2</sub> (84 mg, 0,375 mmole), BINAP (116 mg, 0,188 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (450 mg, 4,5 mmole) e 1,4-dioxano (4 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 120 °C, num tubo selado, durante 18 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 100:1 a 25:1), para se obter **331a** (220 mg, 50 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 301,0.

Exemplo 331b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{4-metil-6-[(3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]-5-oxo-4,5-di-hidropirazin-2-il}piridin-3-il)metilo **331b**

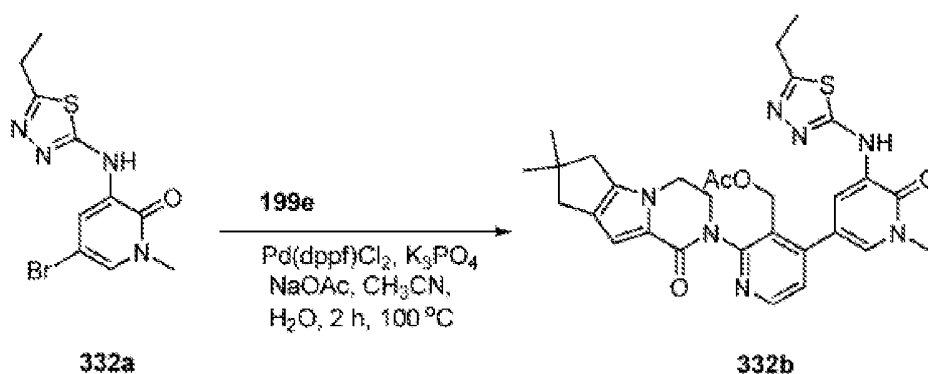
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **331a** (150 mg, 0,50 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (400 mg, 1,0 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 0,025 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220 mg, 1,0 mmole), tri-hidrato de acetato de sódio (136 mg, 1,0 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (0,5 mL). Despejou-se o sistema e voltou-se a encher com N<sub>2</sub>. Aqueceu-se a mistura reacional, a 100 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 100/1 a 25/1), para se obter **331b** (200 mg, 70 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 574,2.

Exemplo 331 3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **331**

Agitou-se, a 30 °C, durante 1 h, uma mistura de **331b** (120 mg, 0,21 mmole) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (88 mg, 2,1 mmole), em THF/*i*-propanol (4:2, 6 mL) e água (2 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se com água (10 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 15 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **331** (50 mg, 45 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 532,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,32-5,39 (m, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,32-4,37 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H),

3,96-3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

Exemplo 332a 5-Bromo-3-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **332a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 3,88 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,55 g, 5,81 mmole), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (357 mg, 0,39 mmole), Xantphos (451 mg, 0,78 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 g, 7,67 mmole) e 1,4-dioxano (40 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura para 90 °C e filtrou-se. Arrefeceu-se o filtrado num banho de água gelada e depois filtrou-se, novamente, para se obter **332a** (574 mg, 47 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 315,1.

Exemplo 332b Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-{5-[(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **332b**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **332a** (200 mg,

0,63 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (754 mg, 1,89 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (51 mg, 0,063 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267 mg, 1,26 mmole), CH<sub>3</sub>COONa (103 mg, 1,26 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (0,5 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 20 minutos, aqueceu-se, a 100 °C, em atmosfera de azoto, durante 2 h. Arrefeceu-se a mistura resultante para a temperatura ambiente e filtrou-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **332b**, sob a forma de um sólido castanho (178 mg, 48 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 588,2.

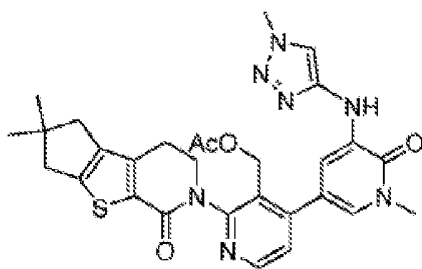
Exemplo 332 3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **332**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 0,5 h, uma mistura de **332b** (158 mg, 0,27 mmole) e hidróxido de lítio (19 mg, 0,81 mmole), em *i*-propanol/THF/água (9 mL/6 mL/6 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 20 mL). Concentraram-se os extratos combinados de diclorometano a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **332**, sob a forma de um sólido branco (80 mg, 54 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 546,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,92-2,88 (m,



2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,27-1,22 (m, sobreposição, 9H).

Exemplo 333a Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-{1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}piridin-3-il)metilo **333a**



**333a**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **330c** (180 mg, 0,37 mmole), 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **292c** (125 mg, 0,43 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,025 mmole), acetato de potássio (80 mg, 0,80 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 mg, 0,80 mmole) e acetonitrilo/água (10 mL /1 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 100 °C, durante 1 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **333a** (150 mg, 71 %), sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 574,1.

Exemplo 333 3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona  
**333**

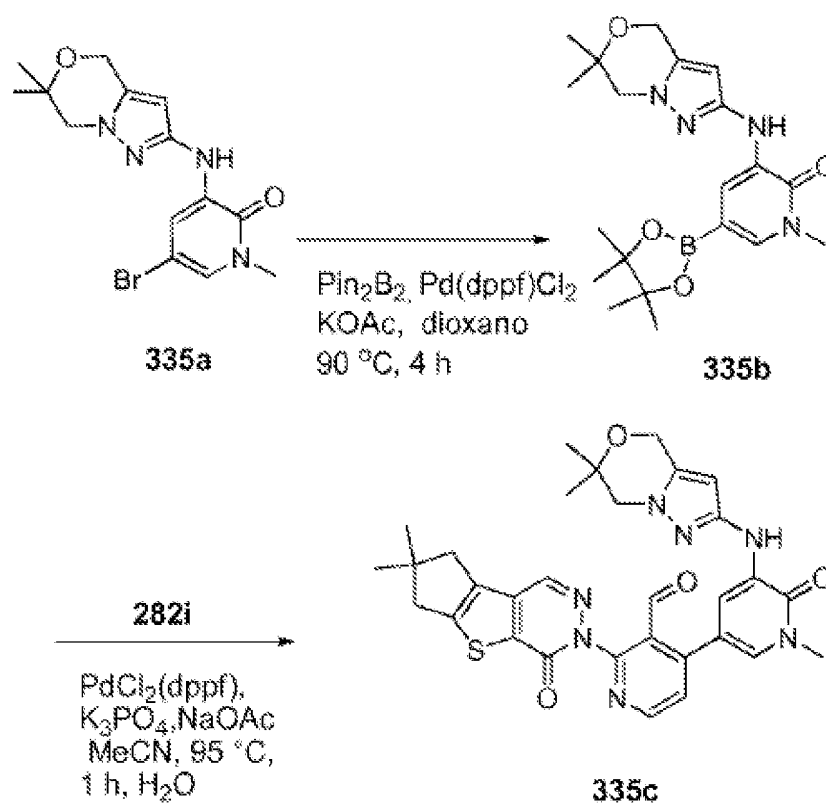
Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **333a** (150 mg, 0,26 mmole) e hidrato de hidróxido de lítio (84 mg, 2,0 mmole), em THF (5 mL), *i*-propanol (5 mL) e água (1,5 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se com água (10 mL). Depois, extraiu-se com diclorometano (2 x 10 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **333** (52 mg, 38 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM-ESI:  $[M+H]^+$  532,3. RMN do  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48-8,47 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 2H), 7,42 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,34-7,33 (m, 1H), 4,97-4,95 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,90-2,89 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Exemplo 334 3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **334**

Seguindo os procedimentos do exemplo **273** e substituindo 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina por 2-amino-piridina, obteve-se **334** (8,7 mg, rendimento de 22 %). RMN do  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,95 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (dt,  $J = 12,3, 5,2$  Hz, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,50 (d,  $J =$

7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,85-1,82 (m, 3H), 1,23 (s, 6H).  
ES-EM  $m/z$  531,3 [M+1].

Exemplo 335a 5-Bromo-3-(6,6-dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **335a**



Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com 1,4-dioxano (10 mL), 6,6-dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-amina **330g** (167 mg, 1,0 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmole),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91 mg, 0,10 mmole), Xantphos (116 mg, 0,20 mmole) e carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com árgon, aqueceu-se a mistura, a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , durante 3 h. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol

a 100:1, para se obter **335a** (210 mg, 60 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 352,9.

Exemplo 335b 3-(6,6-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **335b**

A uma mistura de **335a** (160 mg, 0,45 mmole) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (572 g, 2,25 mmole), em dioxano (20 mL), adicionou-se PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36,8 mg, 0,045 mmole) e acetato de potássio (88,2 mg, 0,90 mmole). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, agitou-se a mistura, a 90 °C, durante 4 h, em atmosfera de azoto. Depois, filtrou-se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter **335b**, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 401,3.

Exemplo 335c 4-[5-({6,6-Dimetil-4H,6H,7H-pirazolo[3,2c]-[1,4]oxazin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **335c**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **335b** (240 mg, 0,60 mmole), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridino-3-carbaldeído **282i** (107,7 mg, 0,30 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,5 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127,2 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49,2 mg, 0,60 mmole), água (0,5 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 1 h. Depois,

arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 30:1, para se obter **335c**, sob a forma de um sólido castanho (60 mg, 22 %, duas etapas). EM-ESI:  $[M+H]^+$  598,2.

Exemplo 335 3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolo-[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona **335**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 10 min, uma mistura de **335c** (50 mg, 0,080 mmole) e  $\text{NaBH}_4$  (9,1 mg, 0,24 mmole), em metanol (5 mL). Parou-se a mistura reacional com água (10 mL) e evaporou-se a pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com diclorometano (3 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **335** (15 mg, 30 %), sob a forma de um sólido amarelo. EM-ESI:  $[M+H]^+$  600,2. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38-4,37 (m, 2H), 3,79-3,78 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,92-2,91 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Exemplo 336a 5-(Metoximetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol **336a**

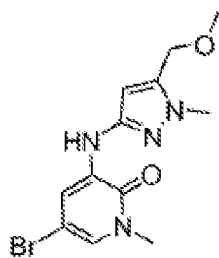
Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (8,8 g, 40 mmole), metóxido de sódio (4,3 g,

80 mmole) e metanol (50 mL). Aqueceu-se a mistura reacional, à temperatura de refluxo, durante 2 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo (60 mL) e água (60 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **336a**, sob a forma de um óleo amarelo (6,1 g, 90 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  172.

Exemplo 336b 5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina  
**336b**

Carregou-se um frasco de 250 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético, com **336a** (4,0 g, 23 mmole), Pd/C (1,0 g) e etanol (100 mL). Hidrogenou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 15 h. Depois, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **336b**, sob a forma de um óleo amarelo (3,3 g, 99 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  142.

Exemplo 336c 5-Bromo-3-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **336c**



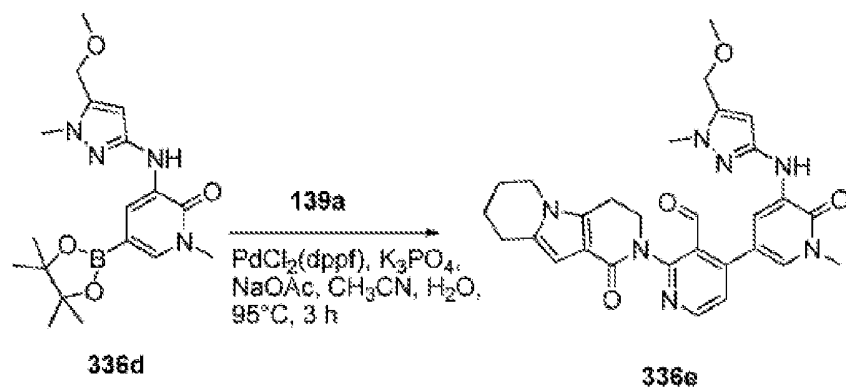
**336c**

Seguindo o procedimento do exemplo **335a** e partindo de **335b** (1,7 g, 12 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 12 mmole), obteve-se **336c**, sob a forma de um sólido amarelo (2,8 g, 71 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  327. RMN do  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,88 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Exemplo 336d 3-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **336d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **336c** (600 mg, 1,83 mmole), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,39 g, 5,49 mmole),  $Pd_2(dba)_3$  (183 mg, 0,20 mmole), X-phos (190 mg, 0,40 mmole), acetato de potássio (392 mg, 4,0 mmole) e 1,4-dioxano (30 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 85 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **336d** impuro, sob a forma de um óleo negro (400 mg, 75 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  293,1.

Exemplo 336e 4-(5-(5-(Metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldeído **336e**



Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **336d** (368 mg, 0,98 mmole), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (270 mg, 0,82 mmole), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (60 mg, 0,082 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (348 mg, 1,64 mmole), acetato de sódio (135 mg, 1,65 mmole), acetonitrilo (15 mL) e água (0,5 mL). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 95 °C, durante 3 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo/metanol a 20:1, para se obter **336e** (100 mg, 22 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 542,2.

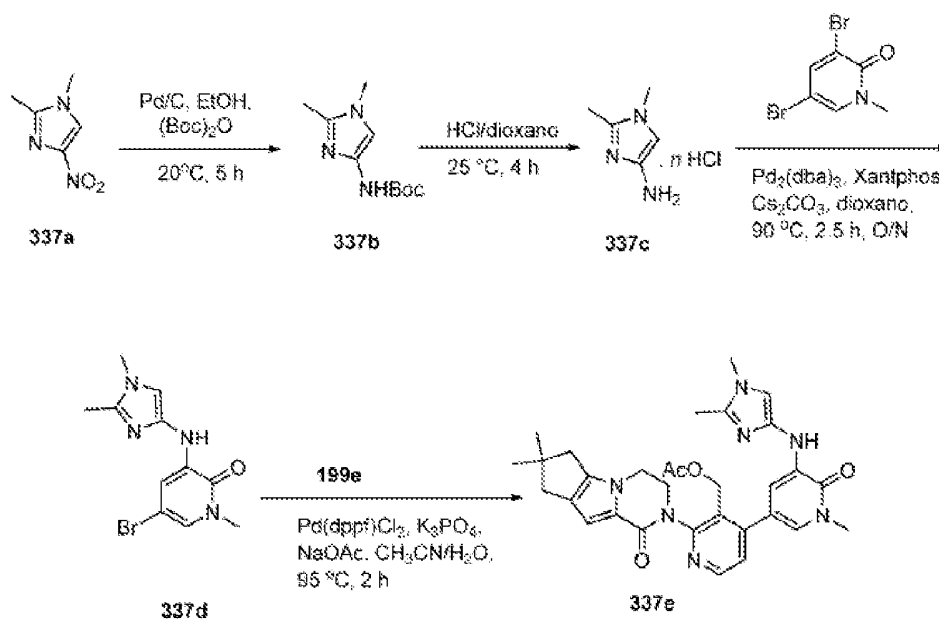
Exemplo 336 2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona **336**

A uma solução de **336e** (100 mg, 0,18 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se NaBH<sub>4</sub> (41 mg, 1,08 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 h e a CL/EM mostrou que o material inicial tinha desaparecido. Parou-se a mistura reacional com uma solução 1,0 M de HCl (10 mL) e evaporou-se a pressão reduzida, até que a maior parte do metanol tivesse sido destilado. Extraiu-se o resíduo com



diclorometano (3 x 15 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporaram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **336**, sob a forma de um sólido branco (41 mg, 41 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 544,2. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 3H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H).

Exemplo 337a 1,2-Dimetil-4-nitro-1H-imidazol **337a**



A uma mistura de 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (10,0 g, 78,7 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,7 g, 160 mmole), em DMF (80 mL) adicionou-se, gota a gota, CH<sub>3</sub>I (13,4 g, 94 mmole), enquanto se agitava, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura, durante 2 h. Depois, adicionou-se água (200 mL) à mistura. Filtrou-se a suspensão resultante, lavou-se com água e secou-

se *in vacuo*, para se obter **337a**, sob a forma de um sólido branco (5,0 g, 45 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  142,1.

Exemplo 337b 1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo **337b**

Purgou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, com azoto e carregou-se com **337a** (2,0 g, 14,1 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 400 mg),  $(Boc)_2O$  (9,22 g, 43,3 mmole), trietilamina (2,85 g, 28,2 mmole) e etanol (20 mL). Despejou-se a mistura, carregou-se com hidrogénio gasoso e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 5 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 40:1, para se obter **337b** (1,2 g, 40 %) sob a forma de um sólido castanho. EM-ESI:  $[M+H]^+$  212,1.

Exemplo 337c Cloridrato de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-amina **337c**

A uma solução de **337b** (1,2 g, 5,68 mmole), em diclorometano (5,0 mL), adicionou-se HCl 3 M, em dioxano (5,0 mL). Agitou-se esta mistura, à temperatura ambiente, durante 4 h e concentrou-se a pressão reduzida. Lavou-se o produto impuro com acetato de etilo, para se obter **337c** (450 mg, 55 %), sob a forma de um sólido amarelo claro, que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[M+H]^+$  112,2.

Exemplo 337d 5-Bromo-3-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **337d**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **337c** (400 mg, 3,60 mmole), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (960 mg, 3,60 mmole), Xantphos (240 mg, 0,40 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (360 mg, 0,40 mmole), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,69 g, 14,4 mmole) e 1,4-dioxano (20 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 90 °C, durante 2,5 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol (de 30:1 a 20:1), para se obter **337d**, sob a forma de um sólido amarelo claro (350 mg, 33 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 297,1.

Exemplo 337e Acetato de (4-{5-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il)metilo **337e**

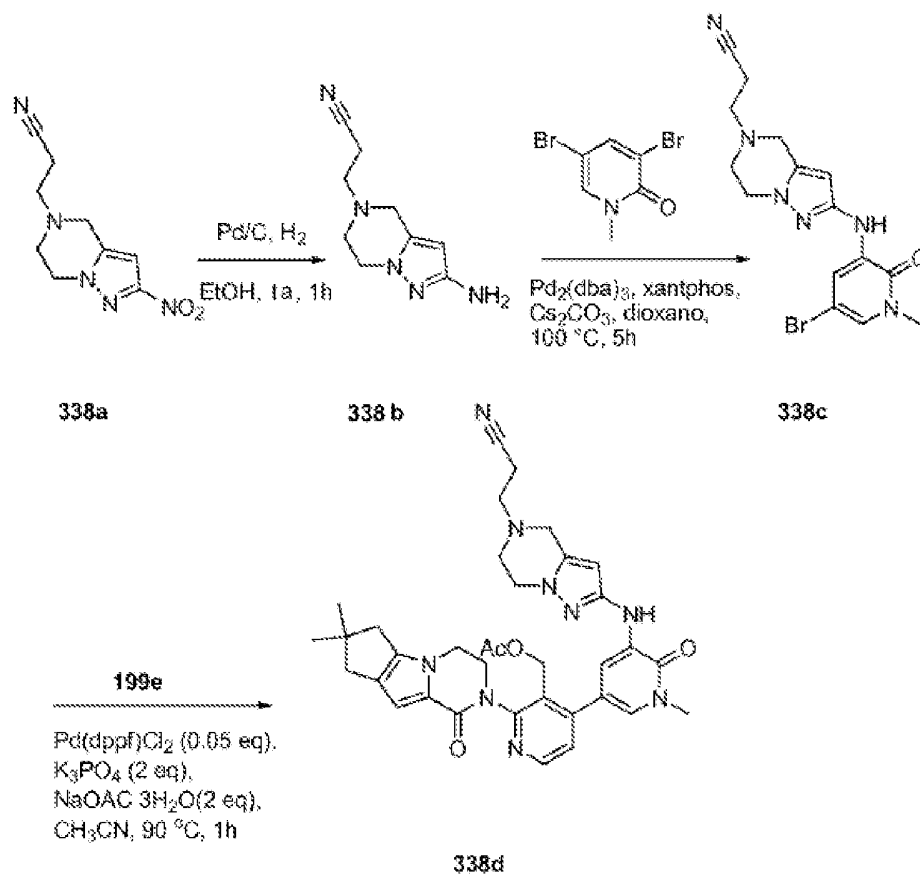
Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **337d** (20 mg, 0,67 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (270 mg, 0,67 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (42 mg, 0,050 mmole), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmole), tri-hidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (266 mg, 1,0 mmole), água (6 gotas) e acetonitrilo (6 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 2 h. Depois, filtrou-

se e o filtrado evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 25:1, para se obter **337e** (200 mg, 50 %), sob a forma de um sólido castanho. CL/EM-ESI:  $[M+H]^+$  570,3.

Exemplo 337 3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **337**

Agitou-se, a 40 °C, durante 0,5 h, uma mistura de **337e** (100 mg, 0,19 mmole) e hidróxido de lítio (34 mg, 1,4 mmole), em *i*-propanol/THF (1:1,4 mL) e água (1 mL). A mistura evaporou-se a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com água (10 mL). Depois, extraiu-se com acetato de etilo (2 x 10 mL). Concentraram-se os extratos combinados de acetato de etilo a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **337** (35 mg, 40 %), sob a forma de um sólido branco. CL/EM-ESI:  $[M+H]^+$  528,3. RMN do  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,15-4,14 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,57-2,56 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).

Exemplo 338a 3-(2-Nitro-6,7-di-hidropirazol[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338a**



Seguindo os procedimentos do exemplo **296d** e a partir de 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296d** (268 mg, 1,00 mmole) e 3-aminopropanonitrilo (210 mg, 3,00 mmole), obteve-se **338a**, sob a forma de um sólido branco (180 mg, 81 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  222,1.

Exemplo 338b 3-(2-Amino-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propanonitrilo **338b**

Seguindo os procedimentos do exemplo **296e** e a partir de **338a** (180 mg, 0,81 mmole), obteve-se **338b**, sob a forma de um sólido amarelo (120 mg, 77 %). EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  192,2.

Exemplo 338c 3-(2-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)-6,7-di-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)-propanonitrilo **338c**

Seguindo os procedimentos do exemplo **309c** e a partir de **338b** (120 mg, 0,63 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (169 mg, 0,63 mmole), obteve-se **338c**, sob a forma de um sólido amarelo (150 mg, 63 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  377,2.

Exemplo 338d Acetato de [4-(5-{[5-(2-cianoetil)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il]metilo **338d**

Seguindo os procedimentos do exemplo **309d** e a partir de **338c** (150 mg, 0,45 mmole) e ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (358 mg, 0,90 mmole), obteve-se **338d**, sob a forma de um sólido amarelo (150 mg, 52 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  650,3.

Exemplo 338 3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo **338**

Seguindo os procedimentos do exemplo **309** e a partir de **338e** (150 mg, 0,23 mmole), obteve-se **338**, sob a forma de um sólido branco (55 mg, 40 %). EM-ESI:  $[M+H]^+$  608,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,75

(s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

Exemplo 339a 4-(6-Nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **339a**

A uma solução de 5-bromo-2-nitropiridina (30,0 g, 148 mmole), em DMSO (1 L), adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,0 g, 296 mmole) e piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (28,0 g, 148 mmole). Agitou-se a mistura, a 65 °C, durante a noite. Depois de se arrefecer, verteu-se em água (2 L). Recolheu-se o sólido precipitado e secou-se *in vacuo*. Depois, purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com éter de petróleo/acetato de etilo a 20:1 e depois com diclorometano, para se obter **339a**, sob a forma de um sólido amarelo (17,0 g, 37 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 309.

Exemplo 339b 4-(6-Aminopiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **339b**

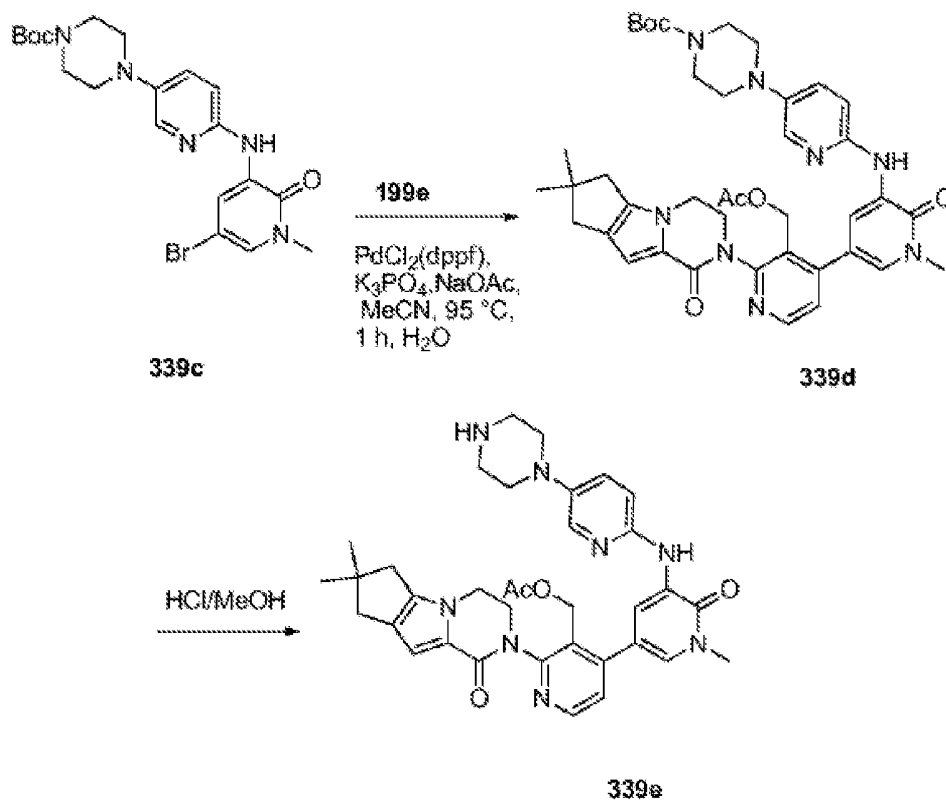
Purgou-se um frasco de 500 mL, de fundo redondo, com azoto e carregou-se com **339a** (3,1 g, 10 mmole), paládio em carvão a 10 % (50 % de humidade, 1,0 g) e etanol (100 mL). Despejou-se, carregou-se com hidrogénio gasoso, por via de um balão e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 16 h. Depois, retirou-se o hidrogénio e carregou-se o frasco com azoto. Eliminou-se o catalisador por filtração através de uma almofada de CELITE® e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, para se obter **339b** (2,7 g, 97 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 279.

Exemplo 339c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **339c**

Carregou-se um frasco de 100 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com **339b** (1,3 g, 4,7 mmole), 3,5-di-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmole), carbonato de céσιο (3,8 g, 12 mmole) e 1,4-dioxano (50 mL). Depois de se fazer borbulhar azoto através da mistura resultante, durante 30 minutos, adicionou-se Xantphos (272 mg, 0,47 mmole) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (430 mg, 0,47 mmole). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com árgon e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 3 h. Após este tempo, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e filtrou-se. Repartiu-se o filtrado entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa separou-se e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura (50 mL) e secaram-se com sulfato de sódio. Eliminou-se o agente de secagem por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 50:1, para se obter **339c** (1,3 g, 59 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 464.

Exemplo 339d 4-{6-[(5-{3-[(Acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-il)amino]piridin-3-il}piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo **339d**





Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, com uma única tubuladura, equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo, com acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metilo **199e** (287,4 mg, 0,60 mmole), **339c** (145 mg, 0,30 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,5 mg, 0,030 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (127,2 mg, 0,60 mmole), acetato de sódio (49,2 mg, 0,60 mmole), água (0,50 mL) e acetonitrilo (10 mL). Depois de três ciclos de vácuo/pulverização com azoto, aqueceu-se a mistura, a 95 °C, durante 1 h. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etilo, para se obter **339d**, sob a forma de um sólido amarelo (140 mg, 61 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 737,3.

Exemplo 339e Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(1-metil-6-oxo-5-{[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino}-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-3-il)metilo **339e**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 h, uma mistura de **339d** (130 mg, 0,18 mmole) e HCl/metanol (4,0 mL). Depois, concentrou-se a pressão reduzida, para se obter **339e** impuro (100 mg, 87 %), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 637,3.

Exemplo 339 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta-[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **339**

Num tubo selado, agitou-se, a 85 °C, durante a noite, uma mistura de **339e** (100 mg, 0,18 mmole), 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 0,18 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,7 mg, 0,36 mmole), em acetonitrilo (5,0 mL). Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo e extraiu-se, três vezes, a mistura resultante com diclorometano. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas a pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **339**, sob a forma de um sólido amarelo (31,1 mg, 30 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 653,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,23 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, sobreposição, 8H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Exemplo 340a 3-Metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo **340a**

Seguindo os procedimentos do exemplo **323a** e a partir de 3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo (10,0 g, 50 mmole) e 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmole), obteve-se **340a**, sob a forma de um sólido amarelo (8,05 g, 50 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 323.

Exemplo 340b 4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo **340b**

Seguindo os procedimentos do exemplo **323b** e a partir de **340a** (5,8 g, 18 mmole), obteve-se **340b**, sob a forma de um sólido castanho (4,9 g, 93 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 293.

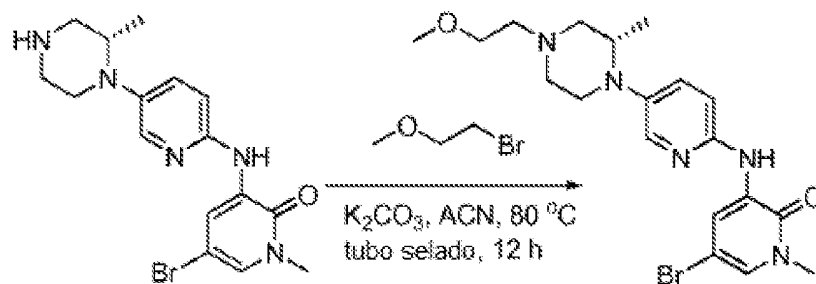
Exemplo 340c 4-(6-(5-Bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)piridino-3-il)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo **340c**

Seguindo os procedimentos do exemplo **323c** e a partir de **340b** (4,0 g, 13,7 mmole) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmole), obteve-se **340c**, sob a forma de um sólido amarelo (5,4 g, 83 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 478.

Exemplo 340d (3*S*)-5-Bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridino-2(1H)-ona **340d**

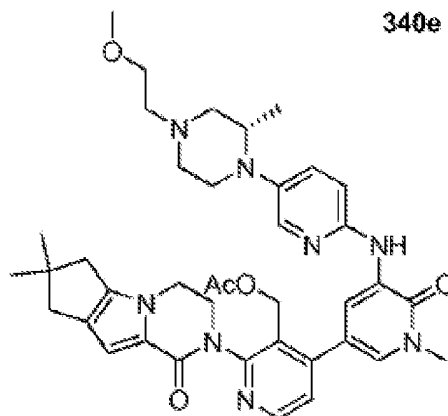
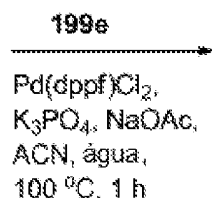
Seguindo os procedimentos do exemplo **271c** e a partir de **340c** (3,1 g, 6,5 mmole), obteve-se **340d**, sob a forma de um sólido amarelo (2,3 g, 94 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 378.

Exemplo 340e (*S*)-5-Bromo-3-(5-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **340e**



**340d**

**340e**



**340f**

Num tubo selado, aqueceu-se, a 80 °C, durante 12 h, uma mistura de **340d** (500 mg, 1,32 mmole), 1-bromo-2-metoxietano (239,1 mg, 1,72 mmole),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (364 mg, 2,64 mmole) e acetonitrilo (6 mL). A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em água (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 30 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter **340e** impuro, sob a forma de um óleo negro (600 mg), que se utilizou na etapa seguinte sem mais purificação. EM-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  436,1.

Exemplo 340f Acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[5-({5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-3-il)metilo **340f**

Carregou-se um frasco de 50 mL, de fundo redondo, equipado com um condensador de refluxo, com **340e** (180 mg, 0,412 mmole), ácido {3-[(acetoxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borónico **199e** (327,3 mg, 0,824 mmole), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (16,8 mg, 0,0206 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (174,7 mg, 0,824 mmole), acetato de sódio (67,6 mg, 0,824 mmole), acetonitrilo (10 mL) e água (3 gotas). Submeteu-se o sistema a três ciclos de vácuo/pulverização com azoto e aqueceu-se, a 100 °C, sob proteção de N<sub>2</sub>, durante 1 h. A análise da mistura reacional por CL/EM mostrou a conversão completa para o produto desejado. Depois, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol a 20:1, para se obter **340f**, sob a forma de um óleo amarelo (190 mg, 65 %). EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 709,4.

Exemplo 340 3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona **340**

A uma solução de **340f** (170 mg, 0,24 mmole), em THF (6 mL), *i*-propanol (6 mL) e água (6 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (57,6 mg, 2,4 mmole). Após agitação, à temperatura ambiente, durante 1 h, concentrou-se a mistura reacional a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo, em diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Extraiu-se a fase

aquosa com diclorometano (3 x 20 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentraram-se a pressão reduzida e purificaram-se por CLAR preparativa de fase inversa, para se obter **340** (48,5 mg, 30 %), sob a forma de um sólido branco. EM-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 667,3. RMN do <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,97-4,95 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,47-3,45 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,70-2,68 (m, 1H), 2,62-2,32 (m, sobreposição, 9H), 1,22 (s, 6H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

#### Exemplo 901      Ensaio bioquímico de Btk

Um procedimento generalizado para um ensaio químico-padrão da cinase Btk, que pode ser utilizado para ensaiar os compostos de fórmula I é o que se segue. Preparou-se uma mistura principal sem a enzima Btk, contendo 1 x tampão de cinase de sinalização de células (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitól 2 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM), substrato 2 de péptido biotinilado de PTK da Promega 0,5 µM e ASB a 0,01 %. Preparou-se uma mistura principal com enzima Btk, contendo 1 x tampão de cinase de sinalização de células, substrato 2 de péptido biotinilado de PTK 0,5 µM, ASB a 0,01 % e 100 ng/poço (0,06 mU/poço) de enzima Btk. A enzima Btk preparou-se como se segue: fez-se uma subclonagem de Btk humano de tipo selvagem, de comprimento completo (número de acesso NM-000061), com um marcador V5 do terminal C e 6x His, num vetor pFastBac para produzir baculovírus comportando esta Btk marcada com um epítipo. A geração de baculovírus foi feita com base nas instruções da Invitrogen detalhadas no seu protocolo

publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (Cat. N<sup>o</sup>s. 10359-016 e 10608-016). Utilizou-se o vírus 3 de passagem para infectar células Sf9 para hiper-expressarem a proteína recombinante Btk. A proteína Btk foi depois purificada até ficar homogênea utilizando uma coluna Ni-NTA. A pureza da preparação final de proteína foi superior a 95 % com base na coloração de sensibilidade Sypro-Ruby. Preparou-se uma solução de ATP 200 µM em água e ajustou-se o pH 7,4 com NaOH 1 N. Transferiu-se uma quantidade de 1,25 µL dos compostos, em DMSO a 5 %, para uma placa de poliestireno Costar, de 1/2 área, de 96 poços. Fez-se a análise dos compostos simplesmente e com uma curva de 11 pontos de resposta à dose (iniciando com a concentração de 10 µM; diluição a 1:2). Transferiu-se uma quantidade de 18,75 µL da mistura principal sem enzima (como controlo negativo) e da mistura principal com enzima, para poços apropriados, em placas de poliestireno Costar, de 1/2 área, de 96 poços. Adicionou-se 5 µL de ATP 200 µM a essa mistura, na placa de poliestireno Costar, de 1/2 área, de 96 poços, para uma concentração final de ATP de 40 µM. Deixou-se a mistura reacional em incubação, durante 1 hora, à temperatura ambiente. Parou-se a reação com tampão de deteção, da Perkin Elmer, contendo EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM e Ac PT66 1 nM. Fez-se a leitura da placa utilizando a fluorescência resolvida com o tempo, com equipamento Envision da Perkin Elmer, utilizando um filtro de excitação de 330 nm, um filtro de emissão de 665 nm e um 2<sup>o</sup> filtro de emissão de 615 nm. Em seguida, calculou-se os valores de CI<sub>50</sub>. Alternativamente, pode-se utilizar o ensaio de Lanthascreen para avaliar a atividade de Btk através da quantificação dos seus produtos peptídicos fosforilados. A TERF (transferência de energia por ressonância de fluorescência), que ocorreu entre a fluoresceína no produto peptídico e térbio no anticorpo de deteção, diminuiu com a adição de inibidores de Btk, que

reduziram a fosforilação do péptido. Num volume final de reação de 25 uL, fez-se a incubação de Btk (h) (0,1 ng/25 uL da reação) com Hepes 50 mM, pH 7,5,  $\text{MgCl}_2$  10 mM,  $\text{MnCl}_2$  2 mM, DTT 2 mM,  $\text{NaVO}_4$  0,2 mM, ASB a 0,01 % e poli-GAT de fluoresceína 0,4 uM. Iniciou-se a reação pela adição de ATP a 25 uM ( $K_m$  de ATP). Após a incubação, durante 60 minutos, à temperatura ambiente, parou-se a reação pela adição de uma concentração final de anticorpo de deteção Tb-PY20 2 nM, em EDTA 60 mM, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Determinou-se a deteção num equipamento Envisiona, da Perkin Elmer, com excitação a 340 nm e emissão a 495 nm e 520 nm. Exemplos dos valores de  $\text{CI}_{50}$  inibição de Btk estão nos quadros 1, 2 e 3.

#### Exemplo 902      Ensaaios de Btk de células de Ramos

Outro procedimento generalizado para um ensaio-padrão celular da cinase Btk, que pode ser utilizado para ensaiar os compostos de fórmula I é aquele que se segue. Incubaram-se células de Ramos a uma densidade de  $0,5 \times 10^7$  células/mL, na presença do composto do ensaio, durante 1 h, a 37 °C. Depois estimularam-se as células por incubação com 10 µg/mL de  $\text{F(ab)}_2$  de IgM anti-humano, durante 5 minutos, a 37 °C. Fez-se a peletização das células, a sua lise e realizou-se um ensaio de proteínas no lisado purificado. Submeteram-se quantidades iguais de proteínas de cada uma das amostras, a WGA-SDS e um ensaio de "western blotting", quer com anticorpo antifosfo-Btk (Tir 223) (Cell Signaling Technology #3531; Epitomics, cat. #2207-1) ou com anticorpo fosfo-Btk (Tir 551) (BD Transduction Labs #558034) para avaliar a autofosforilação de Btk ou um anticorpo anti-Btk (BD Transduction Labs #611116) para controlar as quantidades totais de Btk em cada um dos lisados.



### Exemplo 903      Ensaio de proliferação de células B

Um procedimento generalizado para um ensaio-padrão celular da proliferação de células B, que pode ser utilizado para ensaiar os compostos de fórmula I é aquele que se segue. Purificaram-se células B a partir de balos de murganhos Balb/c, com 8-16 semanas de idade, utilizando um estojo de isolamento de células B (Miltenyi Biotech, Cat #130-090-862). Diluíram-se os compostos a ensaiar em DMSO a 0,25 % e incubaram-se com  $2,5 \times 10^5$  células B esplênicas purificadas de murganho, durante 30 min, antes da adição de 10 µg/mL de um anticorpo IgM antimurganho (Southern Biotechnology Associates Cat #1022-01), num volume final de 100 µL. No seguimento de 24 h de incubação, adicionou-se 1 µCi de  $^3\text{H}$ -timidina e incubaram-se as placas, durante mais 36 h, antes de se fazer a colheita utilizando o protocolo do fabricante para o sistema de ensaio de absorção de SPA- $^3\text{H}$ -timidina (Amersham Biosciences #RPNQ 0130). Fez-se a contagem da fluorescência à base de pérolas de SPA num contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

### Exemplo 904      Ensaio de proliferação de células T

Um procedimento generalizado para um ensaio-padrão celular da proliferação de células T, que pode ser utilizado para ensaiar os compostos de fórmula I é aquele que se segue. Purificaram-se células T a partir de baços de murganho Balb/c, com 8-16 semanas de idade, utilizando um estojo de isolamento de células T Pan (Miltenyi Biotech, Cat #130-090-861). Diluíram-se os compostos a ensaiar em DMSO a 0,25 % DMSO e incubaram-se com  $2,5 \times 10^5$  células T esplênicas de murganho purificadas, num volume final de 100 µL, em placas claras, planas, pré-revestidas, durante 90 min, a 37 °C, com 10 µg/mL de cada um dos anticorpos anti-CD3 (BD #553057) e

anti-CD28 (BD #553294). Após 24 h de incubação, adicionou-se 1 µCi de <sup>3</sup>H-timidina e fez-se a incubação das placas durante mais 36 h, antes da colheita, utilizando o protocolo do fabricante para o sistema de ensaio de absorção de SPA-[<sup>3</sup>H]-timidina (Amersham Biosciences #RPNQ 0130). Conotou-se a fluorescência à base de pérolas de SPA, num contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

#### Exemplo 905      Ensaio de inibição de CD86

Um procedimento generalizado para um ensaio-padrão da inibição da atividade das células B, que pode ser utilizando para ensaiar os compostos de fórmula I é aquele que se segue. Purificaram-se esplenócitos totais de murganho a partir de baços de murganhos Balb/c, com 8-16 semanas de idade, pela lise das células dos glóbulos vermelhos (BD Pharmingen #555899). Diluiu-se os compostos do ensaio em DMSO a 0,5 % e incubaram-se com  $1,25 \times 10^6$  esplenócitos, num volume final de 200 µL, em placas de fundo claro, plano (Falcon 353072), durante 60 min, a 37 °C. Depois, estimularam-se as células por adição de 15 µg/mL de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) e incubaram-se, durante 24 h, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %. Após 24 h de incubação, transferiram-se as células para placas claras de 96 poços de fundo cónico e fez-se a sua peletização por centrifugação a 1200 x g x 5 min. Fez-se um pré-bloqueio das células por CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), seguido de uma coloração tripla com CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD86-PE (BD Pharmingen #553692) e 7AAD (BD Pharmingen #51-68981E). Ordenaram-se as células num FACSCalibur BD e juntaram-se numa população de CD19<sup>+</sup>/7AAD<sup>-</sup>. Mediram-se os níveis de expressão de CD86 na superfície da população unificada, em função da concentração do composto do ensaio.

Exemplo 906      Ensaio da sobrevivência das células B de LLA

A seguir indica-se um procedimento para o estudo-padrão da sobrevivência de células B de LLA (leucemia linfoblástica aguda), utilizando uma leitura de XTT para medir o número de células viáveis. Este ensaio pode ser utilizado para analisar os compostos de fórmula I quanto à sua capacidade para inibir a sobrevivência de células B de LLA em cultura. Uma linha de células B humanas de leucemia linfoblástica aguda que pode ser utilizada é a SUP-B15, uma linha de células pré-B humana de LLA, que está disponível na ATCC.

As células pré-B SUP-B15 de LLA são colocadas em placas, em múltiplas placas microtituladoras de 96 poços, em 100 µL de meio Iscove + FBS a 20 %, a uma concentração de  $5 \times 10^5$  células/mL. Adicionaram-se depois os compostos do ensaio, com uma concentração final de 0,4 % em DMSO. Fez-se a incubação das células, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %, durante até 3 dias. Passados 3 dias, dividiram-se as células em placas frescas de 96 poços a 1:3 contendo o composto do ensaio e deixou-se crescer durante mais 3 dias. Após cada período de 24 h, adicionou-se 50 uL de uma solução de XTT a uma das placas de 96 poços replicada e fez-se a leitura da densidade ótica às 2, 4 e 20 horas, seguindo as diretivas do fabricante. A leitura feita com uma DO para células tratadas apenas com DMSO dentro do intervalo linear do ensaio, foi então tomada e a percentagem de células viáveis nos poços tratado com composto foi medida versus as células tratadas apenas com DMSO.

Exemplo 907      Ensaio de CD69 em sangue completo

Obteve-se sangue de voluntários saudáveis, com as seguintes restrições: 1 semana sem drogas, não fumadores.

Recolheu-se o sangue (aproximadamente 20 mL para ensaiar 8 compostos) por venipunctura para tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson e Co.), com heparina sódica.

Diluíram-se as soluções dos compostos de fórmula I para 10 mM, em DMSO a 1:10, em DMSO a 100 %, depois diluíram-se por diluições em séries de três vezes, em DMSO a 100 %, para se obter uma curva de resposta à dose com dez pontos. Os compostos foram ainda diluídos a 1:10, em PBS e depois adicionou-se uma alíquota de 5,5 µL de cada composto, em duplicado, a uma placa de 96 poços de 2 mL; adicionou-se 5,5 µL de DMSO a 10 %, em PBS como controlo e sem poços de estímulo. Adicionou-se sangue humano completo - SHC (100 µL) a cada poço, Depois da mistura, fez-se a incubação das placas, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %, a 100 % de humidade, durante 30 minutos. Adicionou-se a cada poço F(ab')<sub>2</sub> de IgM de cabra anti-humana (10 µL de uma solução a 500 µg/mL, final de 50 µg/mL) (sem os poços sem estímulo), com a mistura e a incubação das placas, durante mais 20 horas. No fim do período de incubação de 20 horas, incubaram-se as amostras com anticorpos marcados com fluorescência, durante 30 minutos, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %, com 100 % de humidade. Incluíram-se controlos induzidos, não corados e corados simplesmente para os ajustamentos de compensação e a fixação da voltagem inicial. Depois, fez-se a lise das amostras com PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen), de acordo com as instruções do fabricante. Depois transferiram-se as amostras para placas de 96 poços, apropriadas para fazer a passagem num sistema de 96 poços HTS da BD Biosciences, numa máquina LSRII. Os dados adquiridos e os dados da intensidade média de fluorescência foram obtidos utilizando o programa informático DIVA da BD Biosciences. Os resultados foram inicialmente analisados por um programa informático de análise de SCAF (Flow Jo). As concentrações

inibidores (CI<sub>50</sub>, CI<sub>70</sub>, CI<sub>90</sub>, etc.) para os compostos de ensaio foram definidas concentrações que decrescem, por exemplo, de 50 %, as percentagens positivas de células CD69 que são também positivas para CD20 estimuladas por anti-IgM (média de o poços de controlo, após subtração da média de 8 poços para amostras anteriores não estimuladas). Os valores de CI<sub>70</sub> foram calculados pela versão 5 do Prism, utilizando um ajustamento de curva de regressão não linear e estão ilustrados nos quadros 1 e 2.

#### Exemplo 908      Ensaio de proliferação de células *in vitro*

Mediu-se a eficácia dos compostos de fórmula I por meio de um ensaio de proliferação de células, utilizando o protocolo que se segue (Mendoza et al. (2002) Cancer Res. 62:5485-5488). O ensaio luminescente de viabilidade de células CellTiter-Glo<sup>®</sup>, incluindo os reagentes e o protocolo estão comercialmente disponíveis (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288). O ensaio avaliou a capacidade dos compostos para entrarem nas células e inibirem a proliferação de células. O princípio do ensaio baseia-se na determinação do número de células viáveis presentes, por meio da quantificação de ATP presente num ensaio homogéneo, em que a adição do reagente Cell-Titer Glo resulta na lise das células e na geração de um sinal luminescente através da reação com luciferase. O sinal luminescente é proporcional à quantidade de ATP presente.

Colocou-se em placas um painel de linhas de células B de linfoma (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2), em placas de 384 poços, num meio de crescimento normal e adicionaram-se inibidores de Btk diluídos em série ou apenas DMSO, a cada um dos poços. Avaliou-se a viabilidade das células após 96 horas de incubação, por meio do CellTiter-

Glo<sup>®</sup> (Promega). Os dados podem ser apresentados como a viabilidade relativa das células em células tratadas com inibidor de Btk relativamente a células de controlo tratadas com DMSO. Os valores dos dados são as médias de 4 replicações para cada nível de dose. As barras de erro representam o DP da média.

Procedimento: Dia 1 - Sementeira das células nas placas (384 poços negros, fundo claro, microclear, placas TC da Falcon #353962), colheita das células, sementeira das células a 1000 células por 54 µL por poço, em 384 poços de placas de células, durante ensaios de 3 dias. Meio de cultura das células: RPMI ou DMEM de elevado teor de glicose, soro bovino fetal a 10 %, L-glutamina 2 mM, P/S. Incubação O/N, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %.

Dia 2 - Adição do fármaco às células, diluição do composto, placas com DMSO (séries a 1:2 para 9 pontos), adição de 20 µL dos compostos a 10 mM, na 2<sup>a</sup> coluna da placa de 96 poços. Realização de uma diluição em série a 1:2 ao longo da placa (10 µL + 20 µL de DMSO a 100 %), para um total de 9 pontos utilizando o Precision. Placas de polipropileno de fundo cónico de 96 poços Media Plates, da Nunc (cat. #249946) (diluição a 1:50), adição de 147 µL de meio em todos os poços. Transferência de 3 µL de DMSO + o composto de cada poço para placas com DMSO, correspondendo a cada poço uma placa Media Plate, utilizando o Rapidplate.

Adição de fármaco às células, placa de células (diluição a 1:10), adição de 6 µL de meio + o composto diretamente às células (54 µL de meio às células). Incubação 3 dias, a 37 °C, em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5, numa incubadora que não será aberta muitas vezes.

Dia 5 - Placas de desenvolvimento, tampão de descongelamento Cell Titer Glo, à temperatura ambiente. Remoção das placas de células desde 37 °C e equilíbrio para a temperatura ambiente, durante cerca de 30 minutos. Adição do tampão Cell Titer Glo ao substrato Cell Titer Glo (de frasco para frasco). Adição de 30 µL do reagente Cell Titer Glo (Promega cat. #G7572) a cada poço de células. Colocação num agitador de placas, durante cerca de 30 minutos. Leitura da luminescência num leitor Analyst HT Plate (meio segundo por poço).

Ensaio da viabilidade das células e ensaios de combinação: Semearam-se as células a 1000-2000 células/poço, em placas de 384 poços, durante 16 h. No segundo dia, fizeram-se nove diluições em série do composto a 1:2, em DMSO, numa placa de 96 poços. Depois, diluíram-se os compostos em meio de crescimento, utilizando um robô Rapidplate (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Depois, adicionaram-se os compostos diluídos a poços, em quadruplicado, em placas de células de 384 poços e incubou-se, a 37 °C e em atmosfera de CO<sub>2</sub> a 5 %. Passados 4 dias, mediram-se os números relativos de células viáveis por luminescência, utilizando o Cell Titer Glo (Promega), de acordo com as instruções do fabricante e leu-se num leitor Wallac Multilabel Reader (PerkinElmer, Foster City). Calcularam-se os valores de CE<sub>50</sub> utilizando o programa informático Prism<sup>®</sup> 4.0 (GraphPad, San Diego). Adicionaram-se os compostos de fórmula I e os agentes quimioterapêuticos simultaneamente ou separados por 4 horas (uns dos outros), em todos os ensaios.

Um exemplo adicional de um ensaio de proliferação de células, *in vitro*, inclui as seguintes etapas:

1. Deposita-se 1 alíquota de 100  $\mu$ L de cultura de células contendo cerca de  $10^4$  células em meio, em cada poço, de uma placa de 384 poços, de paredes opacas.
2. Preparam-se poços de controlo contendo meio e sem células.
3. Adiciona-se o composto aos poços experimentais e faz-se a sua incubação durante 3-5 dias.
4. Equilibram-se as placas para a temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos.
5. Adiciona-se um volume de reagente CellTiter-Glo igual ao volume do meio de cultura de células presente em cada poço.
6. Misturam-se os conteúdos durante 2 minutos num agitador orbital para induzir a lise das células.
7. Faz-se a incubação da placa à temperatura ambiente, durante 10 minutos, para estabilizar o sinal de luminescência.
8. Regista-se a luminescência e faz-se o seu relatório em gráficos sob a forma de unidades relativas de luminescência (URL).

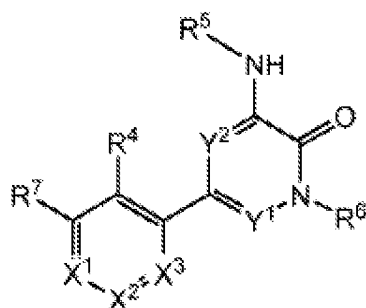
Embora a invenção anterior tenha sido descrita com algum detalhe por meio da sua ilustração e dos seus exemplos, para fins de clarificação e entendimento, as descrições e os exemplos não devem ser tidos como limitativos do âmbito da presente invenção.

Lisboa, 22 de Dezembro de 2015.



## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, selecionado a partir da fórmula I:



ou os seus estereoisómeros, tautómeros ou sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizados pelo facto de:

X<sup>1</sup> representar CR<sup>1</sup> ou N;

X<sup>2</sup> representar CR<sup>2</sup> ou N;

X<sup>3</sup> representar CR<sup>3</sup> ou N;

em que um ou dois de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e X<sup>3</sup> representa N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> selecionarem-se, independentemente, entre H, F, Cl, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, e alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

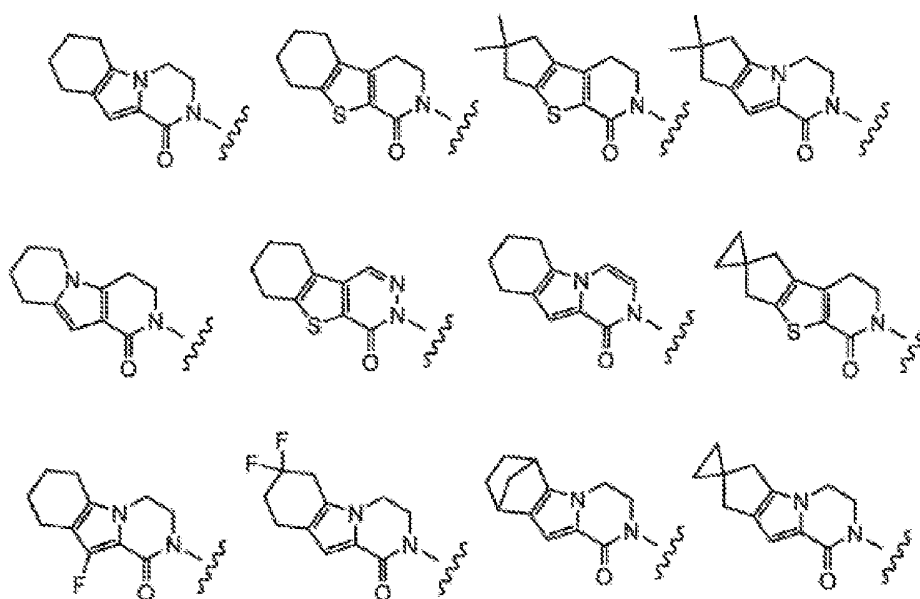
R<sup>4</sup> selecionar-se entre H, F, Cl, CN, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CF<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-hidroxiciclopropilo, imidazolilo, pirazolilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, oxetan-3-ilo e azetidin-1-ilo;

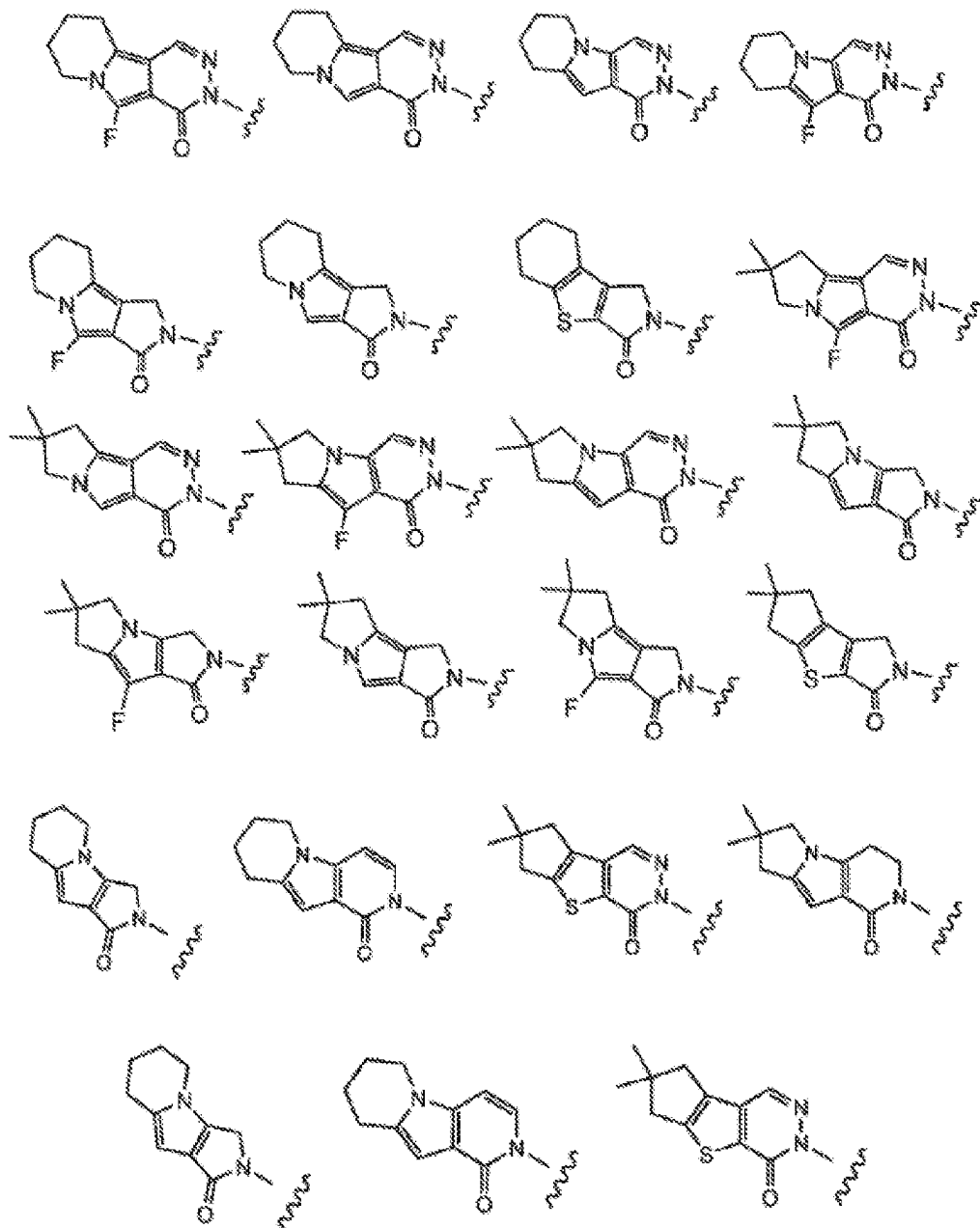
R<sup>5</sup> estar eventualmente substituído com arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, -(aril C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, -(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>),

-(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(hetero-aril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(heterociclil C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)-carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ou -(heteroaril C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-C(=O)-heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>;

R<sup>6</sup> representar H, F, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NH<sub>2</sub> ou -OH;

R<sup>7</sup> selecionar-se entre as estruturas:



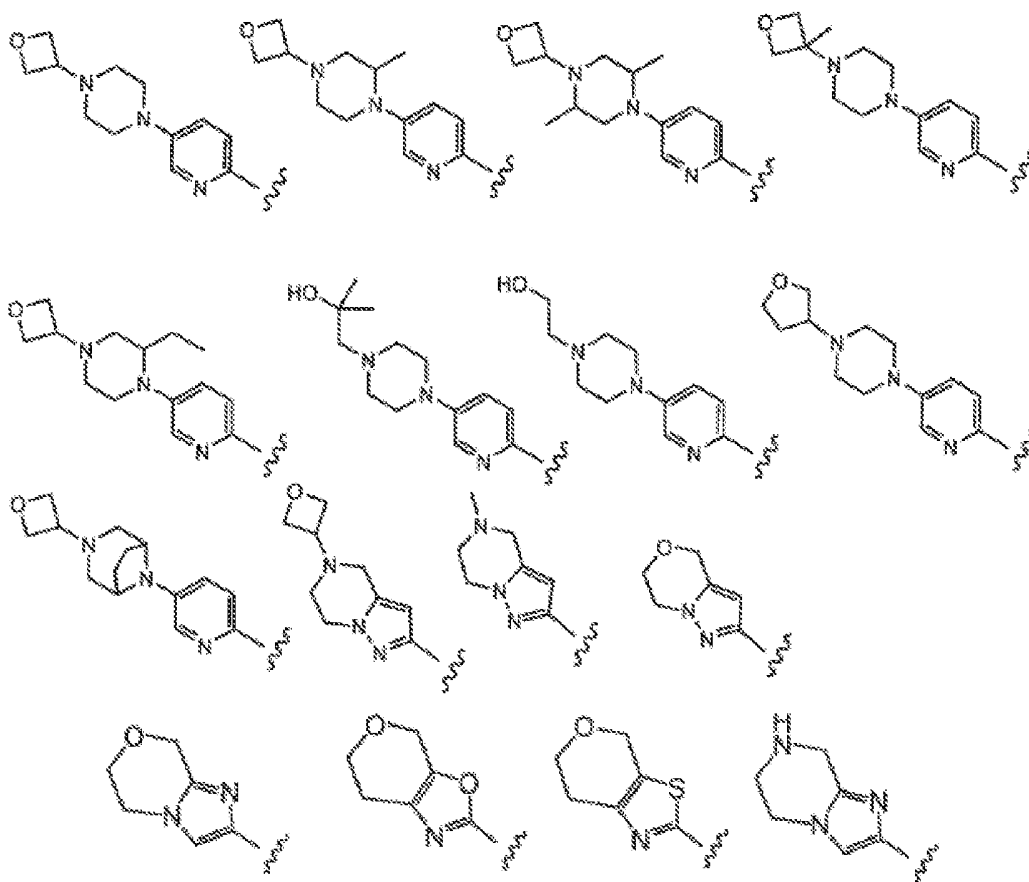


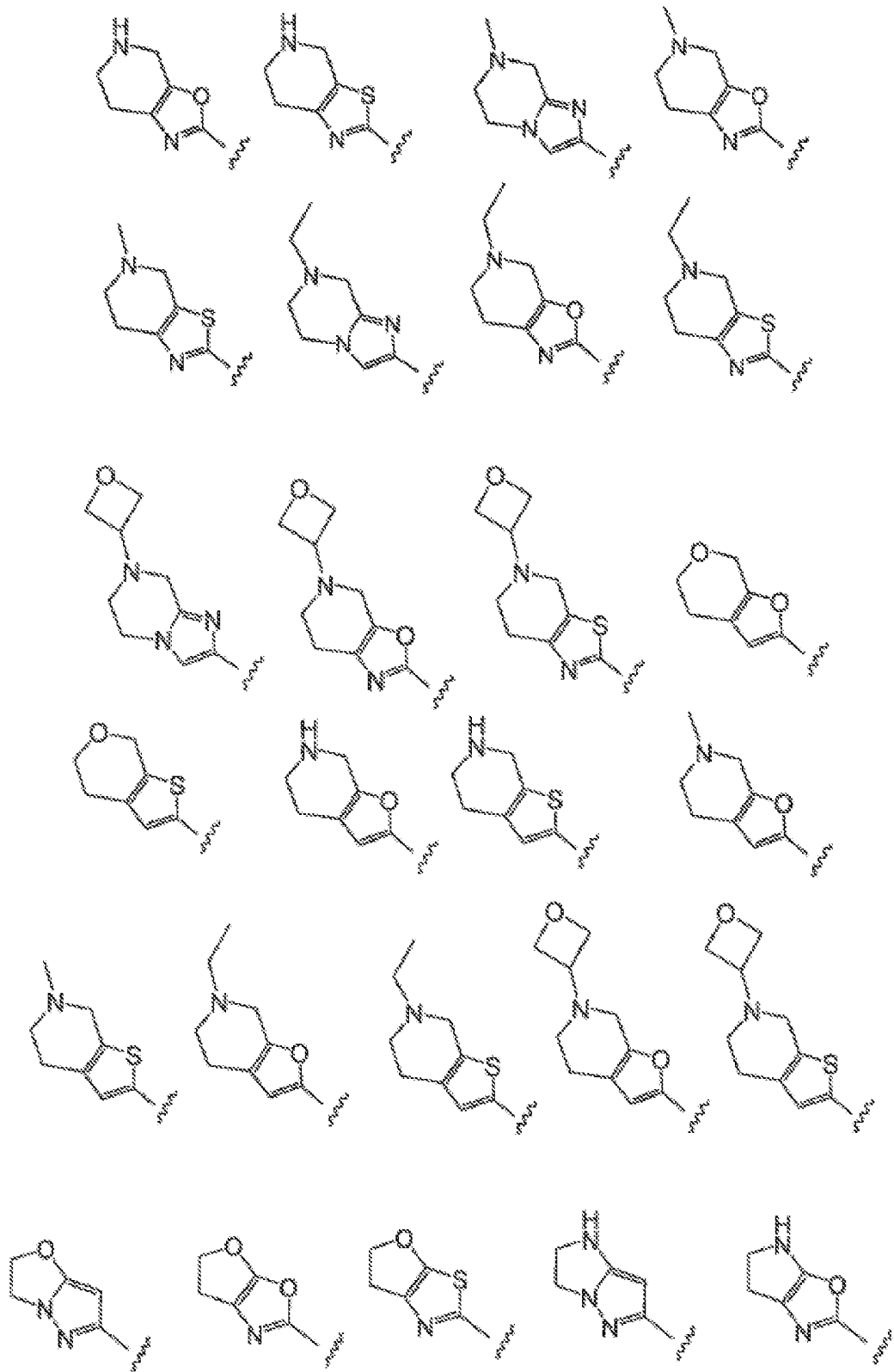
em que a linha ondulada indica o sítio de ligação; e  $Y^1$  e  $Y^2$  selecionarem-se, independentemente, entre CH e N, em que  $Y^1$  e  $Y^2$ , não representam ambos N; em que alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados, independentemente, entre F, Cl, Br, I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

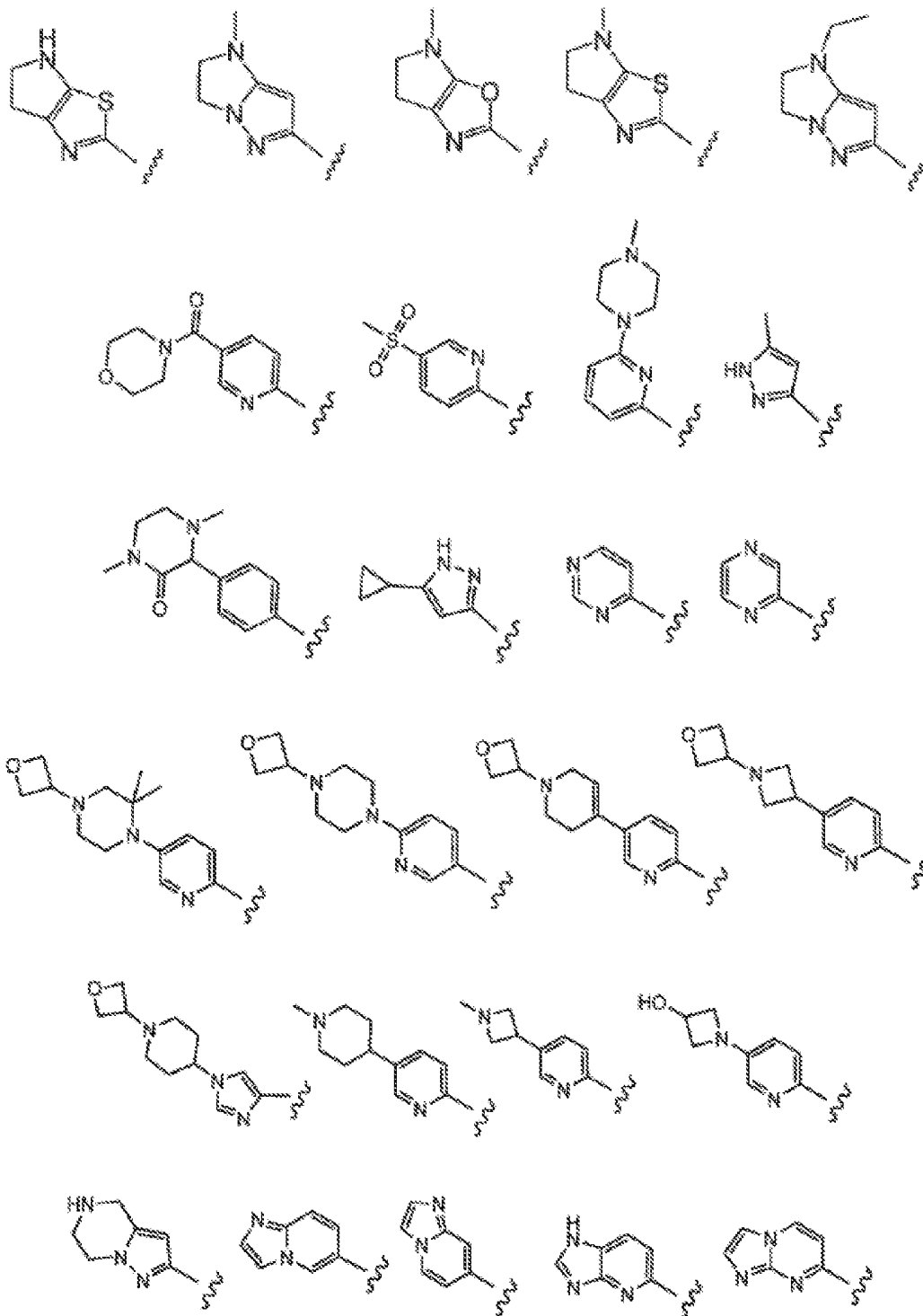
-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>,  
 -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN, -CH<sub>2</sub>CN,  
 -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COCH(OH)CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>,  
 -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -NHCOCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>,  
 -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, =O -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>,  
 -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>3</sub>H, ciclopropilo,  
 oxetanilo, azetidino, 1-metilazetidino-3-il)oxi, N-  
 metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidino-1-ilmetilo e  
 morfolino.

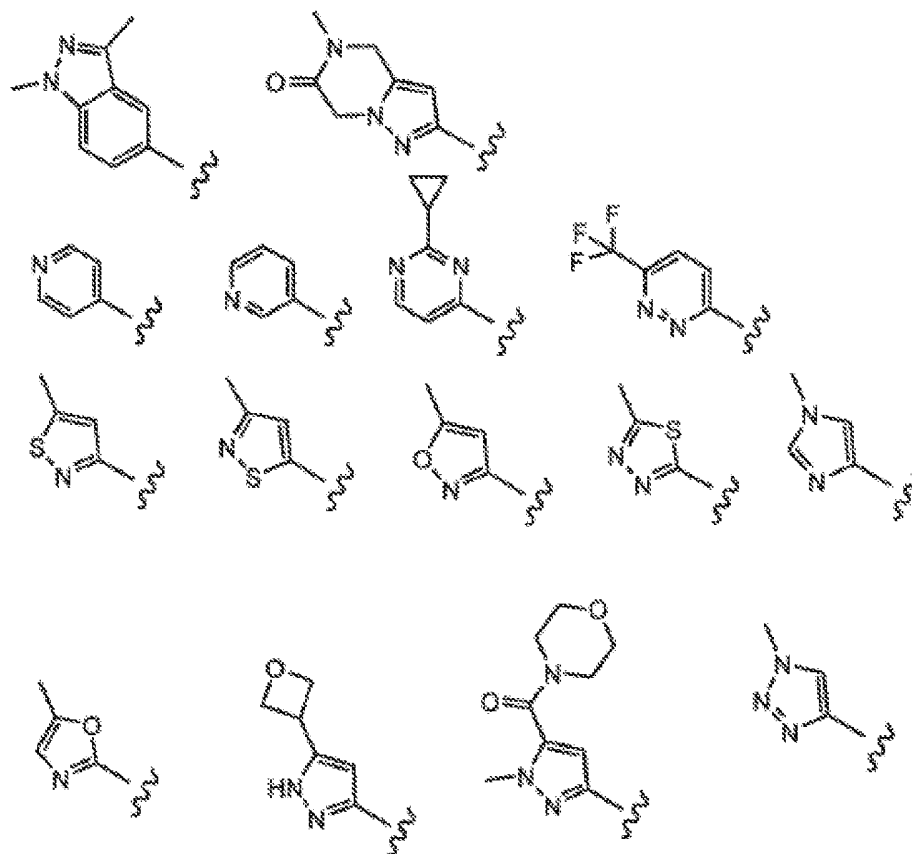
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X<sup>1</sup> representar N.
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X<sup>2</sup> representar N.
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X<sup>3</sup> representar N.
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de X<sup>1</sup> e X<sup>3</sup> representarem N, X<sup>1</sup> e X<sup>2</sup> representarem N ou X<sup>2</sup> e X<sup>3</sup> representarem N.
6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R<sup>5</sup> estar eventualmente substituído com heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, seleccionado entre pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilo, 6,7-di-hidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo e 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo).

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $R^5$  representar (heteroaril  $C_1-C_{20}$ )-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ), em que o grupo heteroarilo está eventualmente substituído com piridinilo e o grupo heterociclilo está eventualmente substituído com piperazinilo.
8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $R^5$  representar fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos seleccionados entre F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-S(O)_2CH_3$ , ciclopropilo, azetidínilo, oxetanilo e morfolino.
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $R^5$  seleccionar-se entre as estruturas:



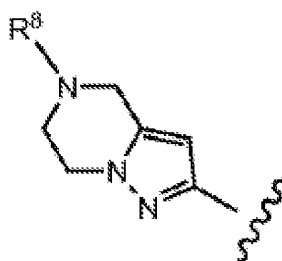






em que a linha ondulada indica o sítio de ligação.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $R^5$  representar:



em que  $R^8$  selecciona-se entre H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)CN$ ,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-C(O)CH(CH_3)_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ , -



$N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ , ciclopropilo e oxetanilo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $R^6$  representar  $CH_3$ .
12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $Y^1$  representar  $CH$  e  $Y^2$  representar  $N$ .
13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $Y^1$  representar  $N$  e  $Y^2$  representar  $CH$ .
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $Y^1$  e  $Y^2$  representarem ambos  $CH$ .
15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de  $Y^1$  e  $Y^2$  representarem ambos  $CH$  e  $R^6$  representar  $CH_3$ .
16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

2-(3-(Hidroximetil)-2-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona,

6-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(morpholine-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-

[3,3']bipiridinil-5-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-[3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-(4-{6-[4-(R)-1,4-Dimetil-3-oxo-piperazin-2-il]-fenil-amino]-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il}-3-hidroxi-metil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-4-Hidroxi-metil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[3'-Hidroxi-metil-5-(5-metano-sulfonil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il-amino)-3'-hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-(3'-Hidroxi-metil-5-{5-[4-(2-hidroxi-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-

bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-(5-{5-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroxiometil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{4-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-3-hidroxiometil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3-Hidroxiometil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-{3'-hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-{3'-hidroxiometil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-di-

hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']-bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diazafluoren-1-ona,  
7,7-Difluoro-2-{3'-hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
6-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
6-{3'-Hidroxiometil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroxiometil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3'-Hidroxiometil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hi-

dro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-{3'-(3-Hidroxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,  
2-[4-Hidroxi-metil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(1S,5R)-3-oxetan-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-{3'-Hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(R)-2-metil-4-oxetan-3-iet-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-bemzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-{5-[5-(2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroxi-metil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-di-hidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexa-hidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona,

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrol[1,2-a]pirazin-1-ona,



2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
2-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona,  
2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
(1*S*,11*R*)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2*S*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona,

2-(4-(5-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
(1R,11S)-6-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridin-2-il]-3,6-diazatetraciclo[9.2.1.0<sup>2,1</sup>.0<sup>3,8</sup>]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona,  
3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
(S)-2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
2-(4-(5-(5-Etil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,  
3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetra-hidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona,

10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetra-hidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona,

2-{3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-di-hidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,

10-Fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-di-hidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

2-(4-(5-(5-(2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-di-hidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetra-hidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona e

2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em:

2-[4-[5-[[5-[2,2-Dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona,

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[4-[5-[(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

2-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[[6-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-3-piridil]amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[4-(oxetan-3-il)pi-  
perazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piri-  
dil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-  
ona,

3-[3-(Hidroxiometil)-4-[5-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il-  
amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-  
1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-  
4-ona,

2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-  
3,6-di-hidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-  
piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-  
a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroxiometil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilami-  
no)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-  
1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-  
4-ona,

3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-  
4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-  
2-piridil]-7,8,9,10-tetra-hidropiridazino[4,5-a]indoli-  
zin-4-ona,

3-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-  
4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-  
piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-  
pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-  
4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-  
piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropiridazino[4,5-b]indoli-  
zin-1-ona,

2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetra-  
hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-pi-  
ridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-[3-(Hidroxiometil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetid-3-  
il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,  
6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

2-[4-[5-[(5-Etil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,

2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida,

2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridino-3-carboxamida,

3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[4-[5-(6,7-Di-hidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-(Hidroximetil)-5-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazol[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,

2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il-amino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[6-(3-Aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

5-[2-(3,4,6,7,8,9-Hexa-hidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-3-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]piridin-2-ona,

3-[4-[5-[(6-Amino-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-

1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[4-[5-[(2-Etilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxime-



til)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazi-  
no[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-  
(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-  
piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidroci-  
clopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperi-  
dil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-  
dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-  
b]pirazin-4-ona,  
10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-  
metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-  
oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-  
[3,4-b]indolizin-1-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-  
(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-  
piridil]-2-piridil]-5,6,7,8-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-  
b]indolizin-3-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-  
il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,  
7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-  
il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-di-  
metil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]-  
pirazin-4-ona,  
10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-  
6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-  
3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido-[3,4-  
b]indolizin-1-ona,  
2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-  
3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-  
hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,

2-[3-(Hidroxi metil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
2-[3-(Hidroxi metil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidil-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
2-[3-(hidroxi metil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]-indolizin-1-ona,  
2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)aminol-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxi metil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxi metil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]-piridazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroxi metil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroxi metil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]-pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[4-[5-[(5,6-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxi metil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[4-[5-[(1-Etil-5-metil-pirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroxi metil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,

2-[4-[5-[(5-Acetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-1-metil-5-[5-[(3S)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-[(3S)-3-metilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

2-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilimidazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolino-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-di-hidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-1H-piridin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-[1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-(5-metilpirazin-2-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[5-(5-Fluoro-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

6-[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridino-3-carbonitrilo,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(5-metoxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[5-(5-Ciclopropil-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[1-metil-5-(morfolino-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piri-

dil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-2-piridil)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
10-Fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-(oxetan-3-il)imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[4-[5-[(4,5-Dimetil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metilpirazol-3-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetra-hidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(1,5-Dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(5-terc-Butilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(5-Etilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
5-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazino-2-carbonitrilo,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-fenilisoxazol-3-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

(R)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-il) amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il] amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]-pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-[[metil-(oxetan-3-il) amino]metil]pirazol-3-il] amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
(S)-2-(3'-(Hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il) amino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il] amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il] amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[6-metoxipiridazin-3-il] amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[6-[(1,3-Dimetilindazol-5-il) amino]-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,



3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-(3-metoxipropil)-6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-(5-metilisotiazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[5-(5-Ciclopropilisoxazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[5-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazol[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[4-[5-[5-(3-Hidroxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[1-metil-5-(pirrolidino-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxi-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-

dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
(R)-2-(5-[(4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazol[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
(S)-2-(5-[(4,5-Dimetil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexa-hidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona,  
3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[[5-[(3S,SR)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
2-[4-[5-[[5-[(3S,SR)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidín-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-Dimetilmorfolino-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

metil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(1,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(2,3-Dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1,2-dimetil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-(Hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-di-hidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[4-metil-6-[(3-metilisotiazol-5-il)amino]-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(5-Etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona,

3-[3-(Hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metiltriazol-4-il)-amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona,  
3-[4-[5-[(5-Ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]-pirazin-4-ona,  
3-[4-[5-[(6,6-Dimetil-4,7-di-hidropirazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-di-hidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona,  
2-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-(metoximetil)-1-metil-pirazol-3-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona,  
3-[4-[5-[(1,2-Dimetilimidazol-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona,  
3-[2-[[5-[2-(7,7-Dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-di-hidro-4H-pirazol[1,5-a]pirazin-5-il]propanonitrilo,  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona e  
3-[3-(Hidroximetil)-4-[5-[[5-[(2S)-4-(2-metoxietil)-2-metil-piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetra-hidrociclopenta[3,4]pirrol[3,5-b]pirazin-4-ona.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de compreender um composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 17 e um veículo, agente de

deslizamento, diluente ou excipiente, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo facto de compreender ainda um agente terapêutico.
20. Processo para a produção de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de compreender a combinação de um composto de uma qualquer das reivindicações 1 a 17 com um veículo, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
21. Estojo para o tratamento de um estado clínico mediado pela tirosina-cinase de Bruton, caracterizado pelo facto de compreender:
  - a) uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18; e
  - b) instruções para a sua utilização.
22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo facto de se utilizar como um medicamento para o tratamento de uma doença ou de um distúrbio selecionado entre distúrbios imunitários, cancro, doenças cardiovasculares, infeção viral, inflamação, distúrbios do metabolismo/função endócrina e distúrbios neurológicos e mediada pela tirosina-cinase de Bruton.
23. Utilização de uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo facto de se utilizar no fabrico de um medicamento para o tratamento

de distúrbios imunitários, cancro, doenças cardiovasculares, infeção viral, inflamação, distúrbios do metabolismo/função endócrina e distúrbios neurológicos; e em que o medicamento medeia a tirosina-cinase de Bruton.

24. Composição farmacêutica, para ser utilizada de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de a doença ou o distúrbio ser um distúrbio imunitário.
25. Composição farmacêutica, para ser utilizada de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de o distúrbio imunitário ser artrite reumatóide.
26. Composição farmacêutica, para ser utilizada de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de a doença ou o distúrbio ser inflamação sistémica e local, artrite, inflamação relacionada com a supressão imunitária, rejeição de transplante de órgãos, alergias, colite ulcerosa, doença de Crohn, dermatite, asma, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, escleroderma/esclerose sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculite de anti-corpos citoplásmicos anti-neutrofílicos (ACAN), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e psoríase.
27. Composição farmacêutica, para ser utilizada de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de a doença ou o distúrbio ser cancro selecionado entre cancro da mama, dos ovários, do colo do útero, da próstata, dos testículos, do trato genito-urinário, do esófago, da laringe, glioblastoma, neuroblastoma, cancro do estômago, da pele, queratoacantoma, cancro do pulmão, carcinoma epidermóide, carcinoma das células grandes,

carcinoma do pulmão das células não pequenas (CPCNP), carcinoma de células pequenas, adenocarcinoma do pulmão, cancro dos ossos, do cólon, adenoma, cancro do pâncreas, adenocarcinoma, cancro da tiróide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma da bexiga, carcinoma do fígado e das vias biliares, carcinoma do rim, cancro pancreático, distúrbios mieloides, linfoma, dos tricoleucitos, cancro da cavidade bucal, da nasofaringe, da faringe, dos lábios, da língua, da boca, do intestino delgado, do reto-cólon, do intestino grosso, do reto, do cérebro e do sistema nervoso central, cancro de Hodgkin, leucemia, cancro dos brônquios, da tiróide, do fígado e dos ductos biliares intra-hepáticos, cancro hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, cancro do endométrio, melanoma, cancro do rim e da pélvis renal, cancro da bexiga urinária, cancro do corpo uterino, do colo uterino, mieloma múltiplo, leucemia mielogénica aguda, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfóide crónica (LLC), leucemia mielóide, cancro da cavidade oral e da faringe, linfoma não Hodgkin, melanoma e adenoma vilioso do cólon.

28. Composição farmacêutica, para ser utilizada de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo facto de compreender a administração de um agente terapêutico adicional, selecionado entre um agente anti-inflamatório, um agente imunorregulador, um agente quimioterapêutico, um intensificador da apoptose, um fator neurotrópico, um agente para o tratamento de doenças cardiovasculares, um agente para o tratamento de doenças do fígado, um agente anti-viral, um agente para o tratamento de distúrbios do sangue, um agente para o

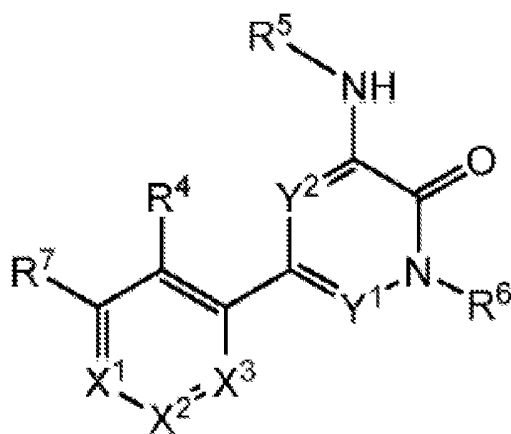
tratamento de diabetes e um agente para o tratamento de distúrbios imunodeficiência.

Lisboa, 22 de Dezembro de 2015.



## RESUMO

### COMPOSTOS DE HETEROARIL-PIRIDONA E AZA-PIRIDONA COMO INIBIDORES DA ATIVIDADE DE BTK



A presente invenção tem por objeto compostos de hétero-aryl-piridona e aza-piridona de fórmula I, em que um ou dois de  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  representam N e inclui os seus estereoisómeros, tautómeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, úteis para a inibição da cinase Btk e para o tratamento de distúrbios imunitários, tais como inflamação mediada pela cinase Btk. Tem também por objeto processos para a utilização dos compostos de fórmula I, *in vitro*, *in situ* e *in vivo*, para o diagnóstico e tratamento desses distúrbios em células de mamíferos ou estados clínicos patológicos associados.

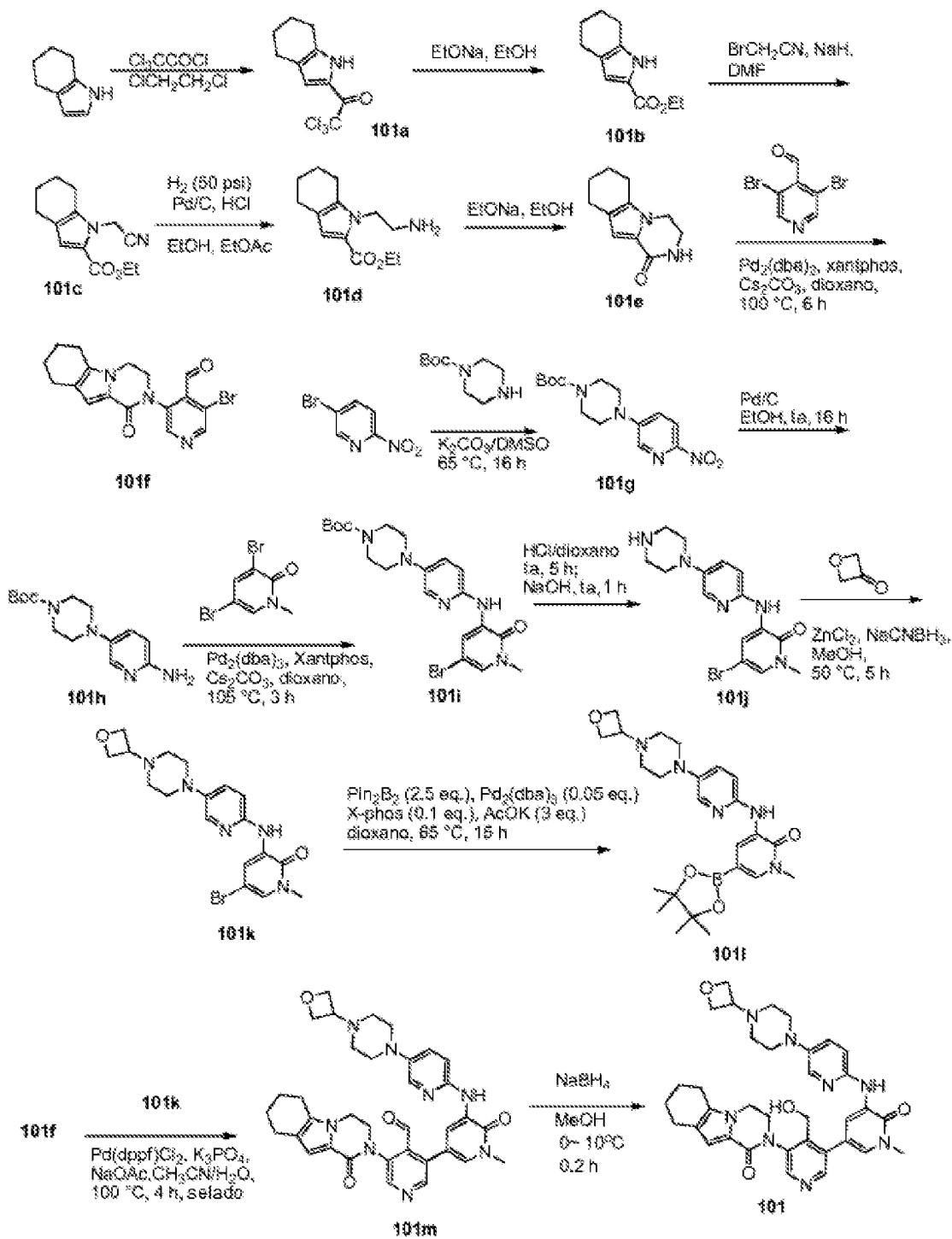


Figura 1

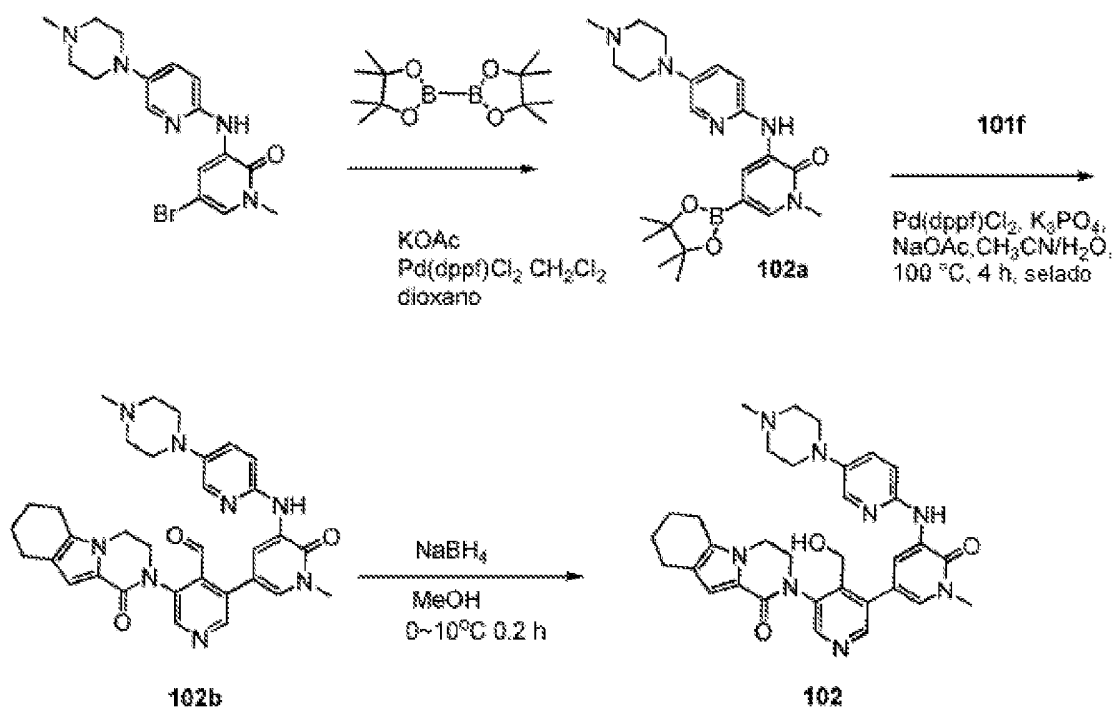


Figura 2

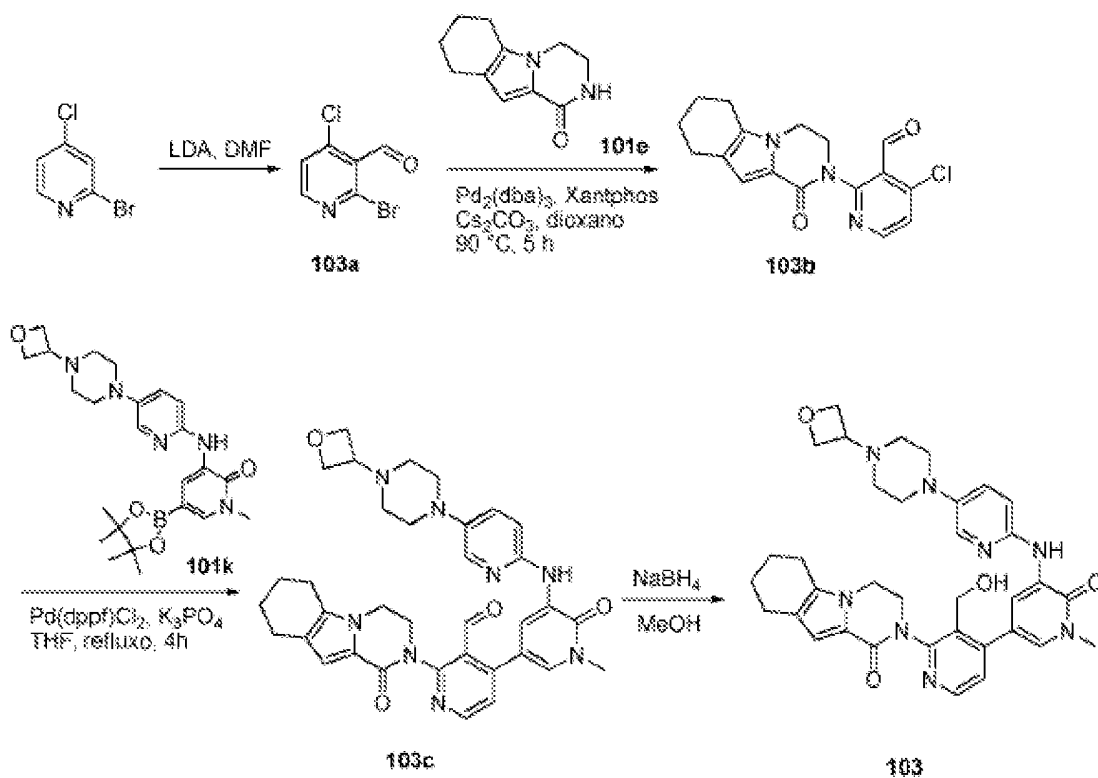


Figura 3

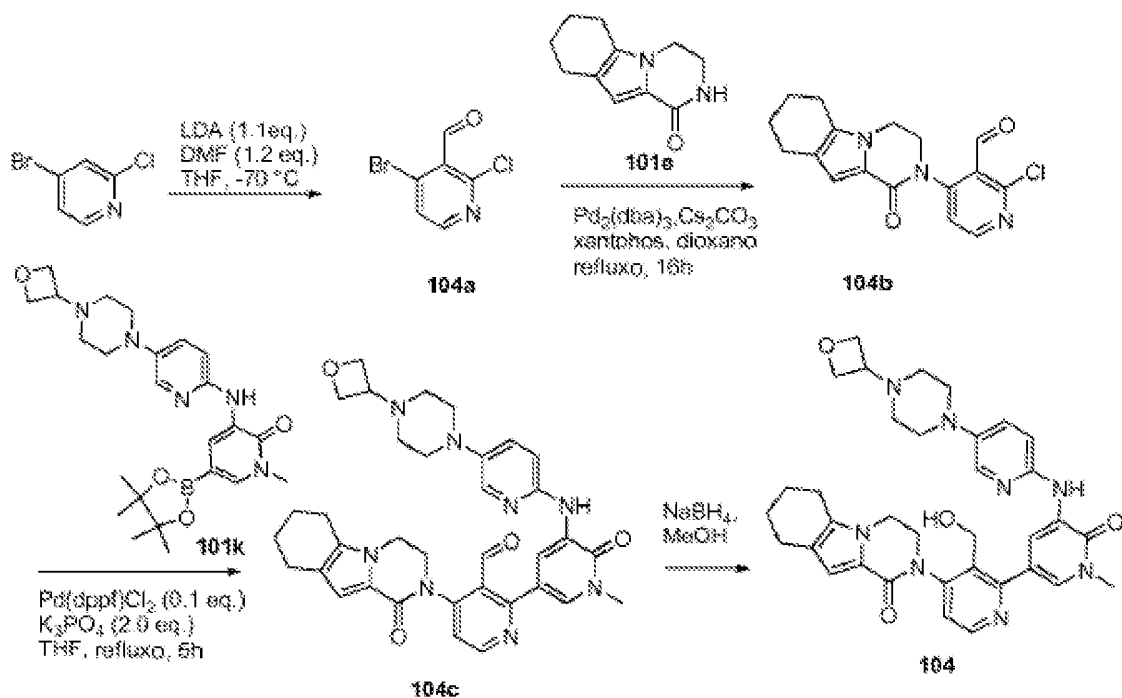


Figura 4

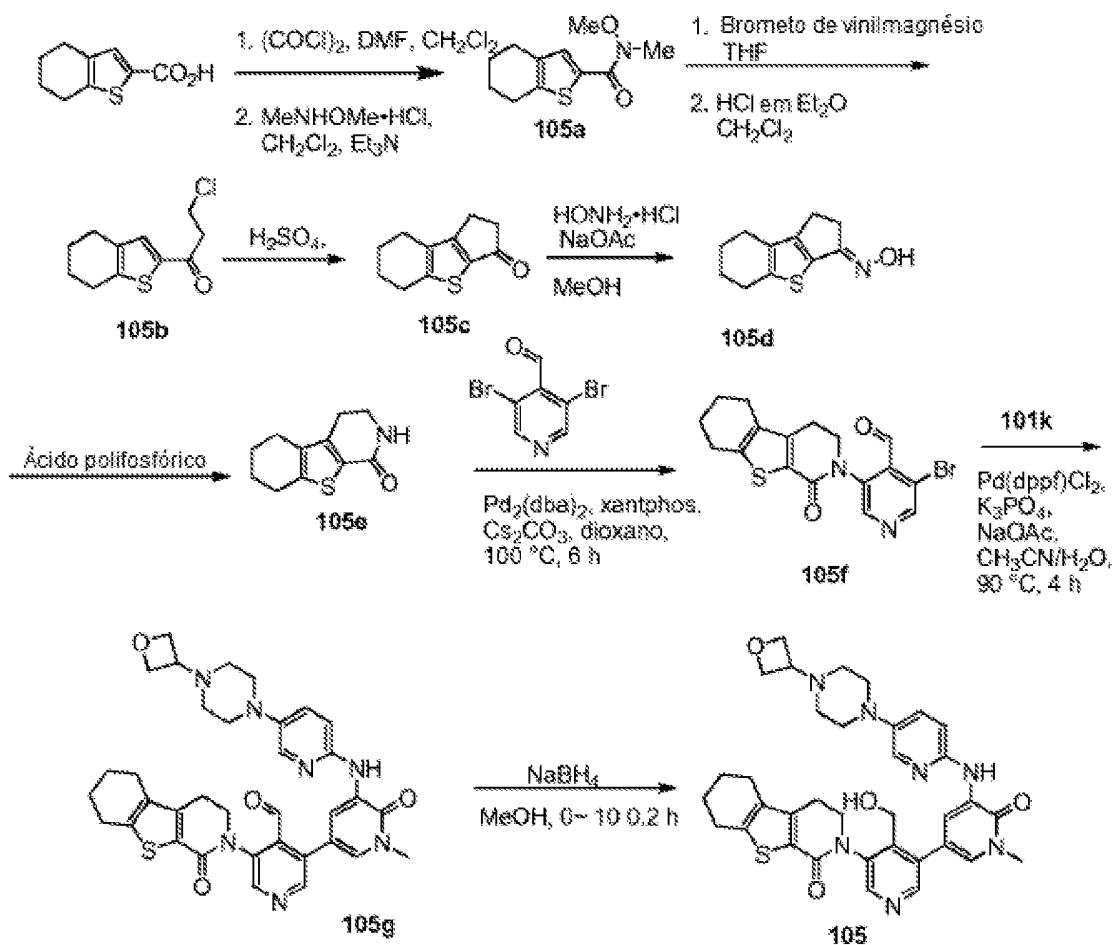


Figura 5

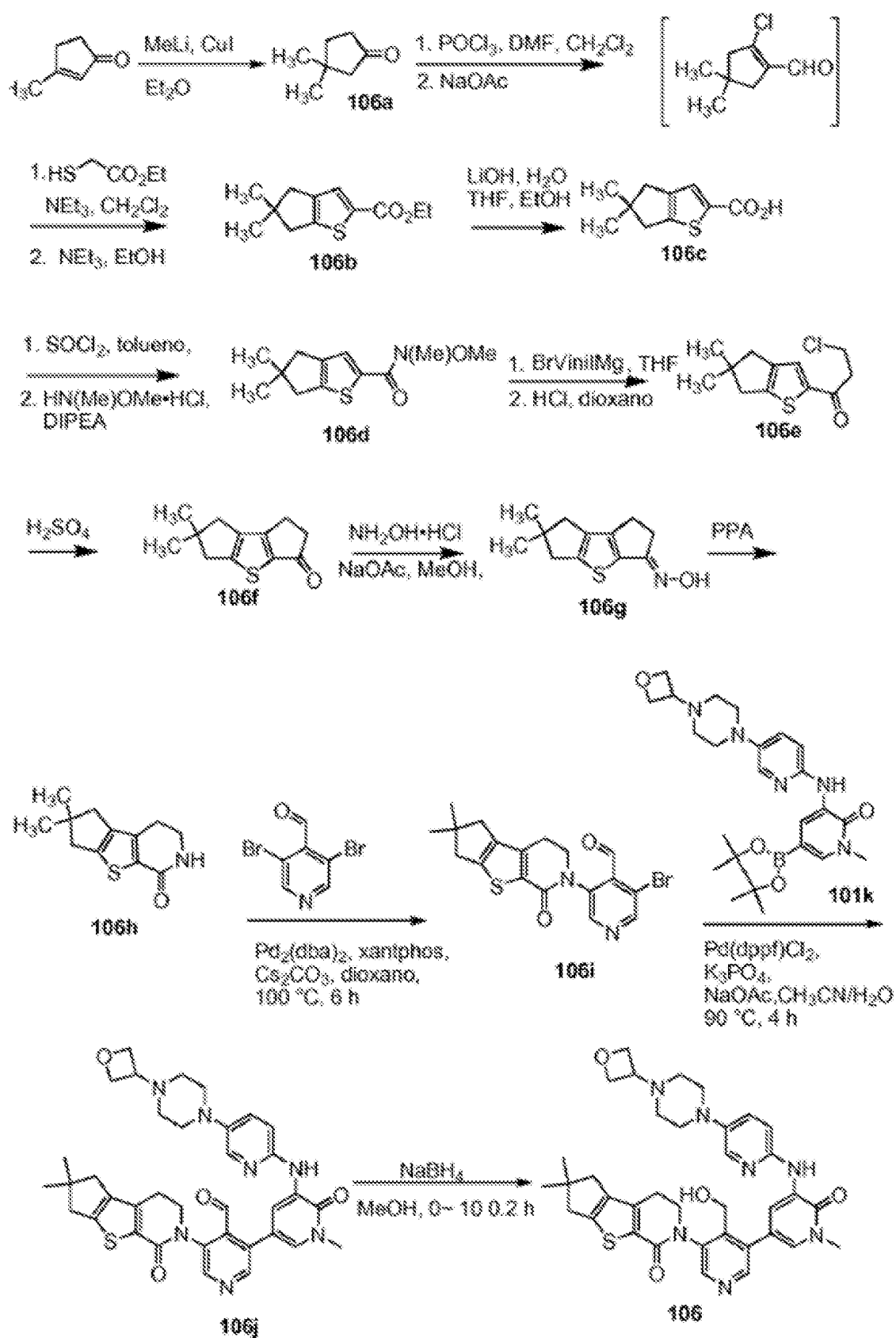


Figura 6

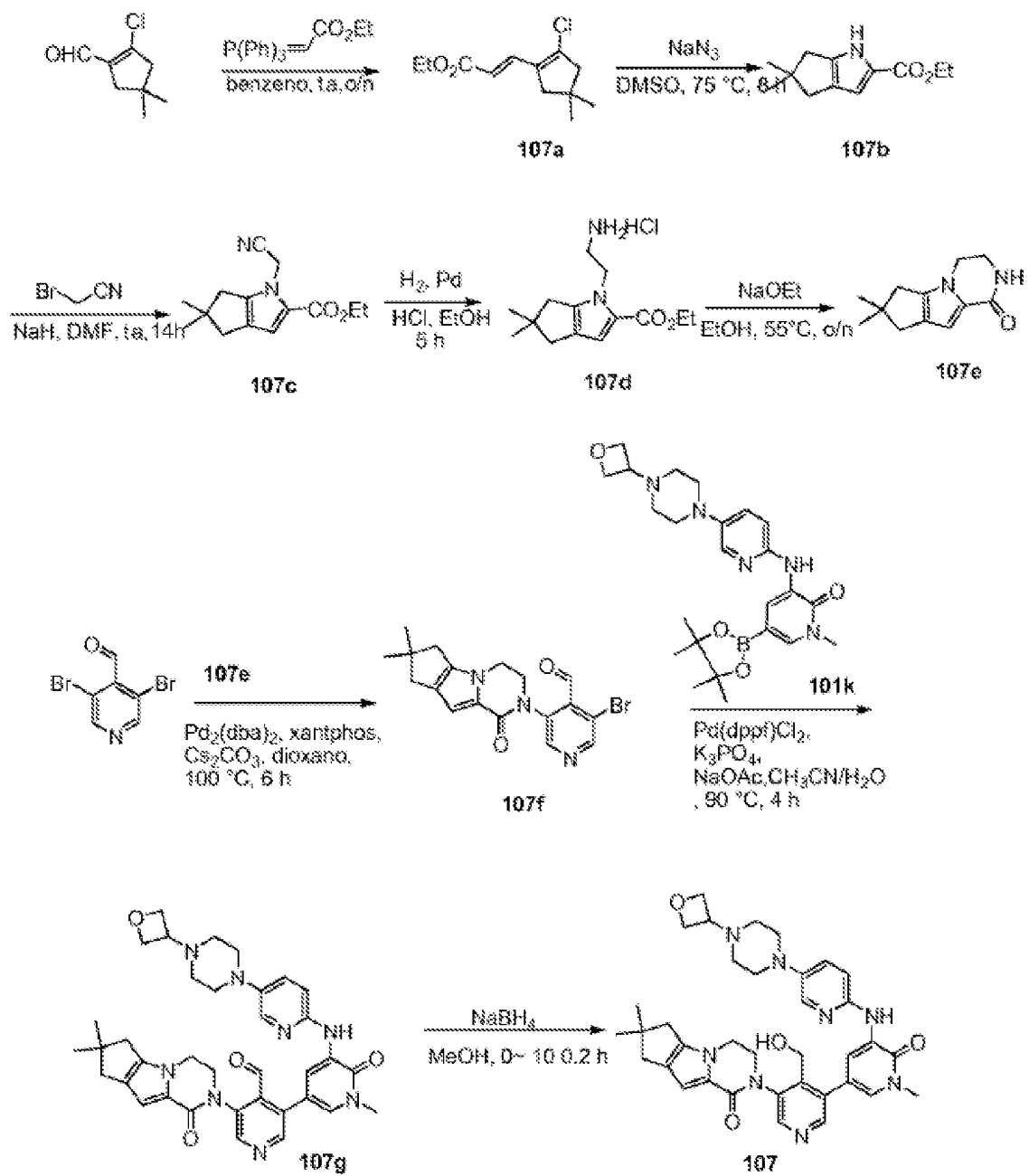
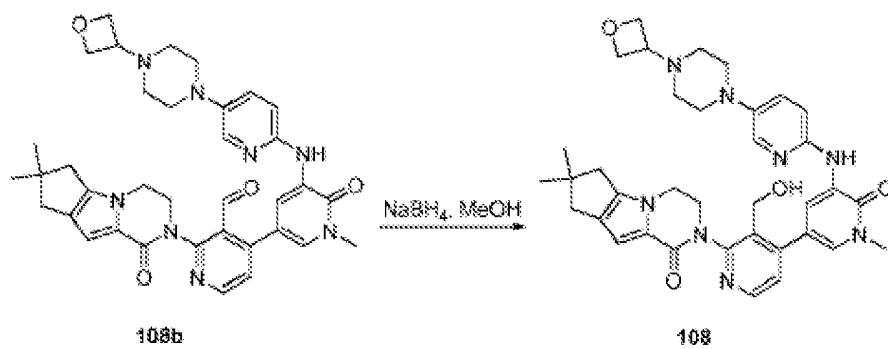
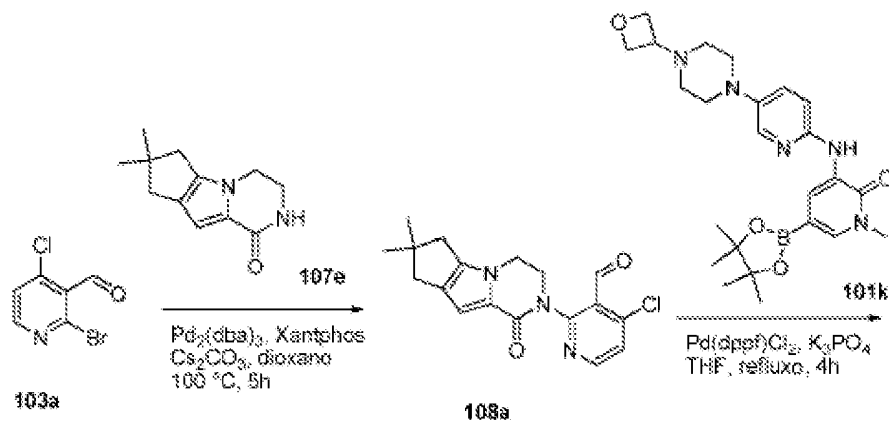
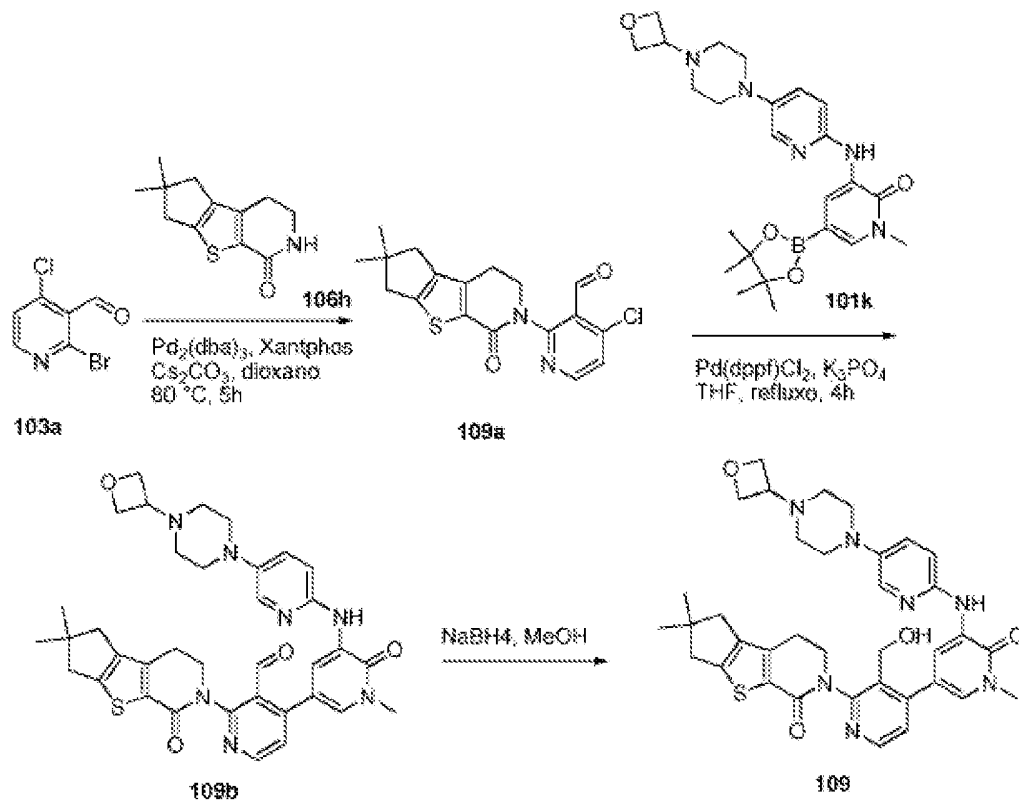


Figura 7



**Figura 8**



**Figura 9**

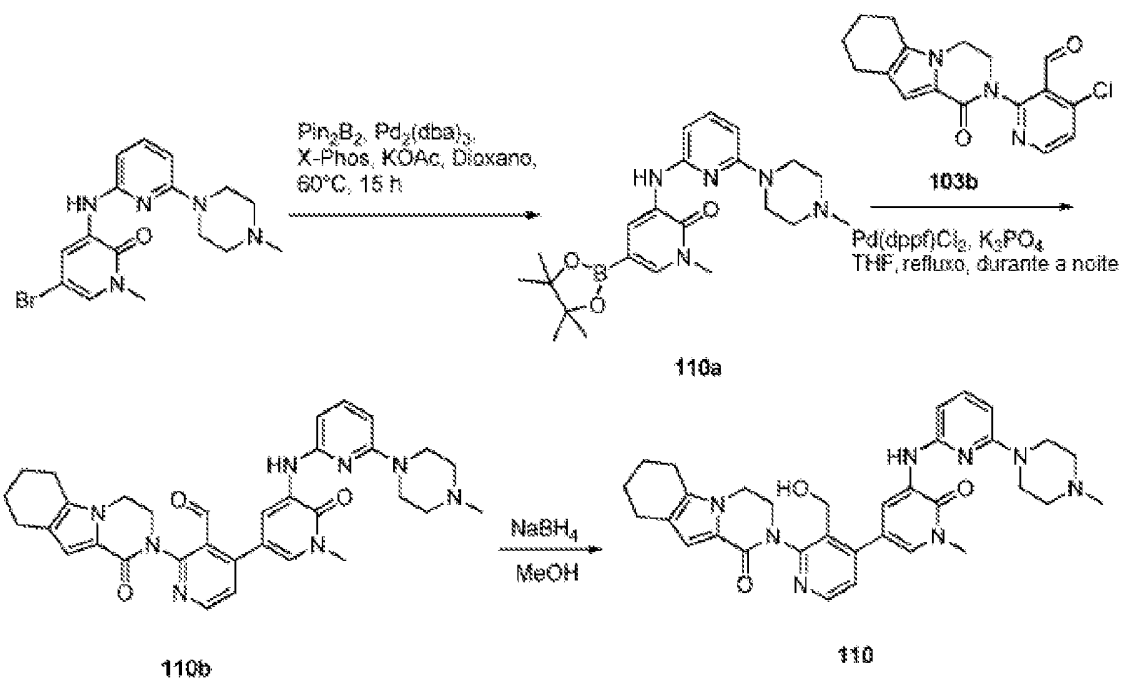


Figura 10

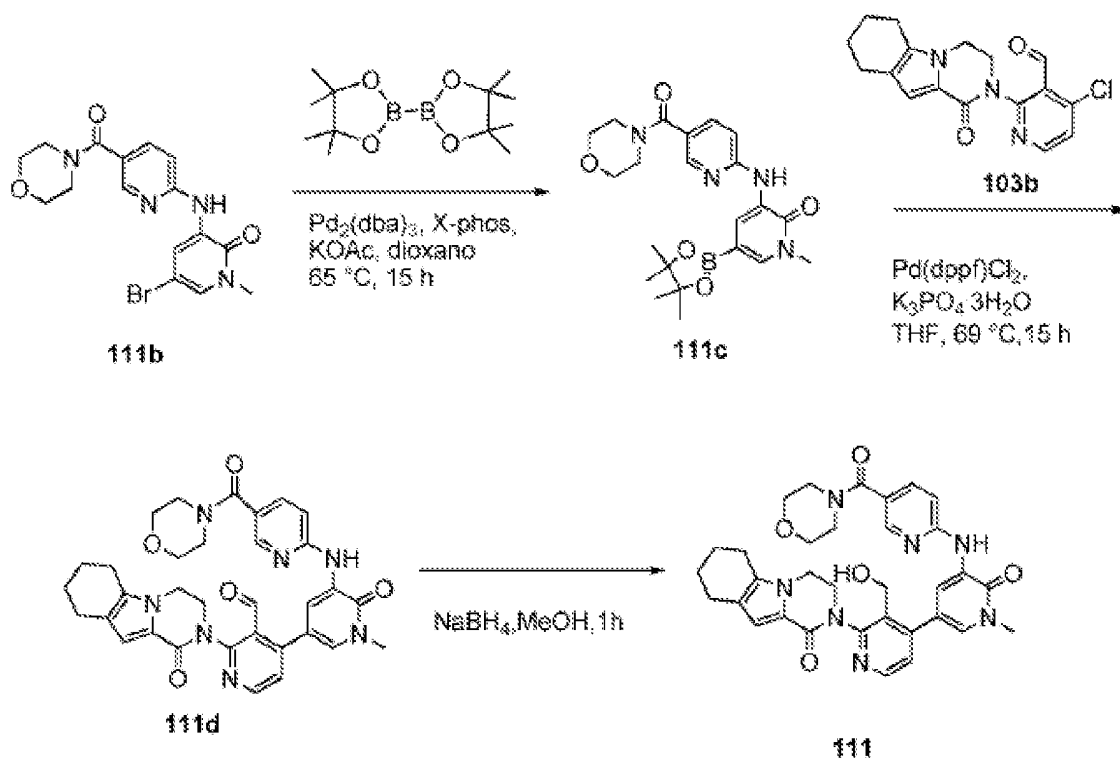


Figura 11



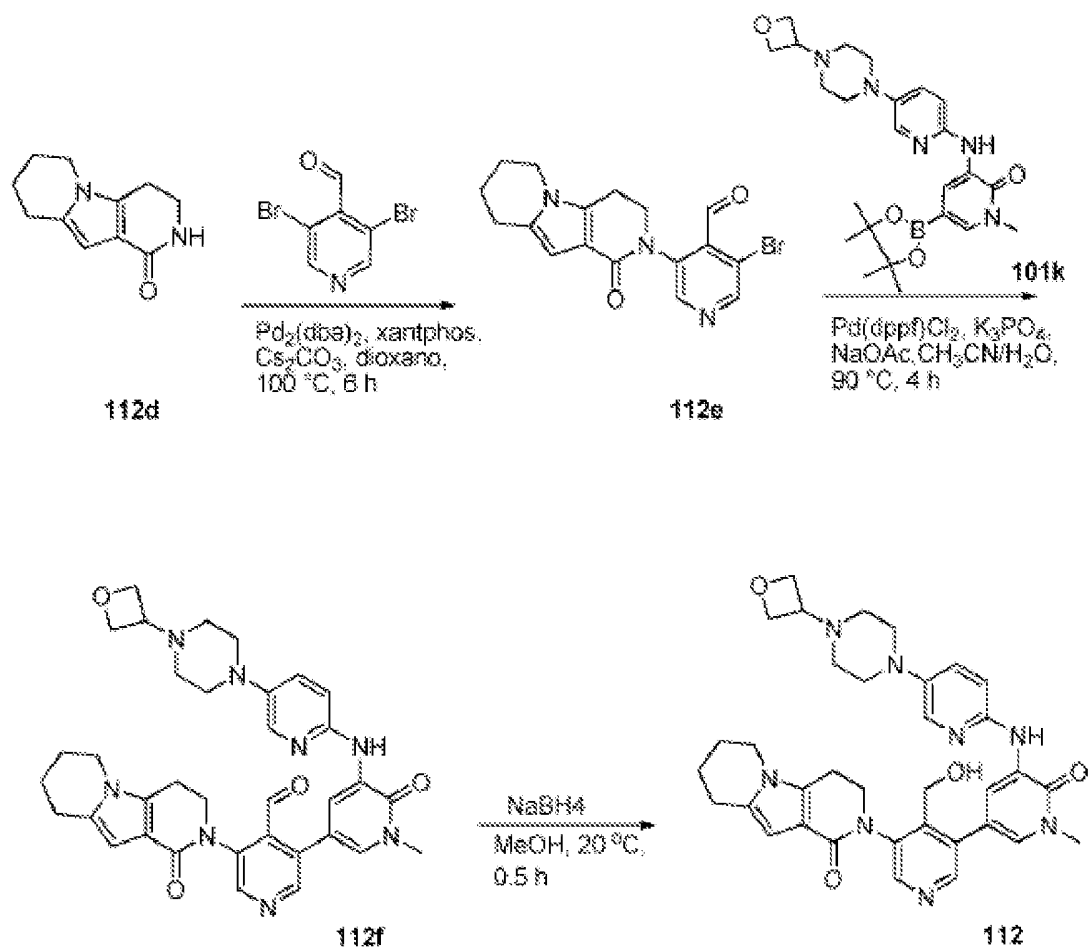


Figura 12

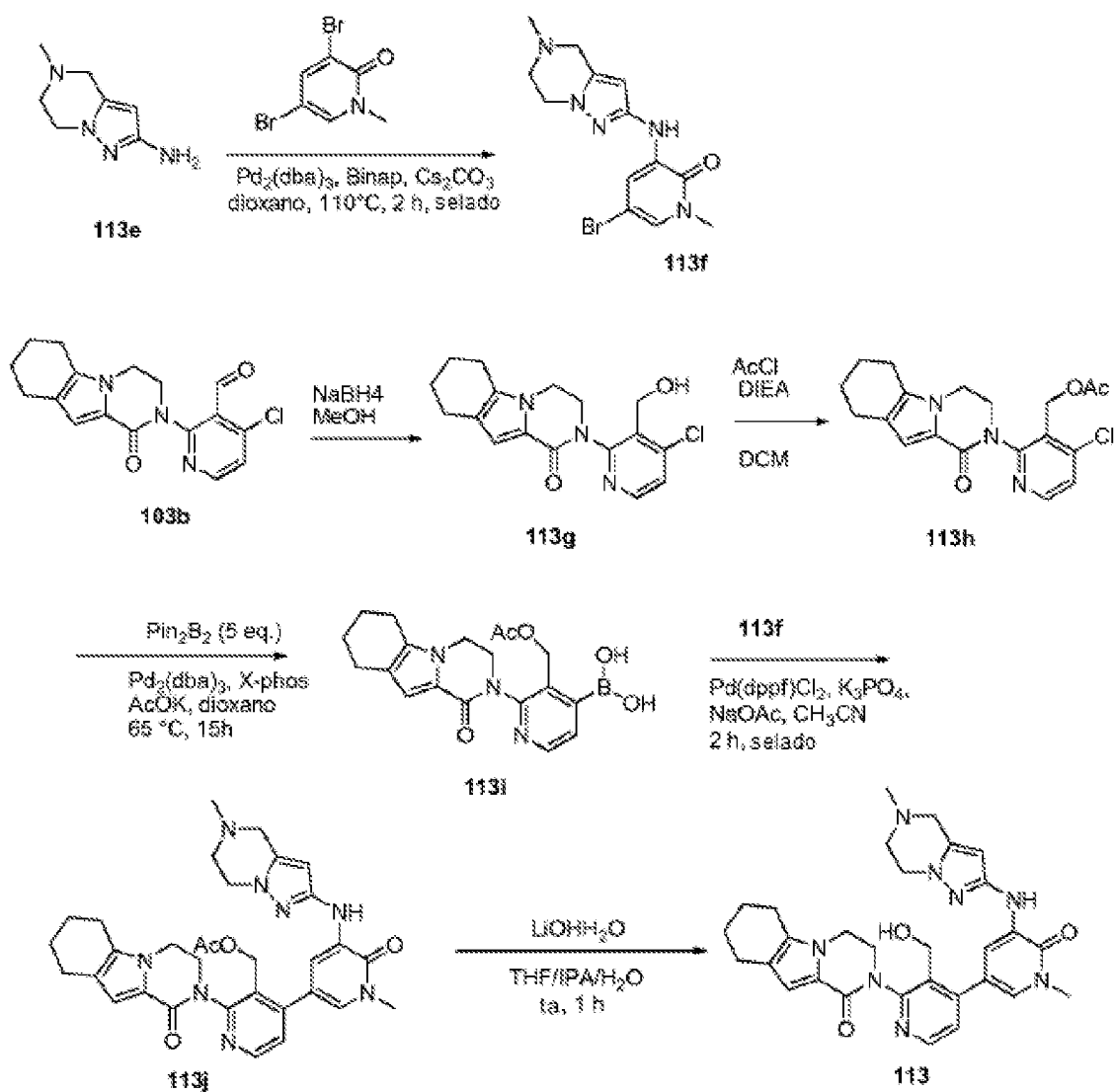


Figura 13

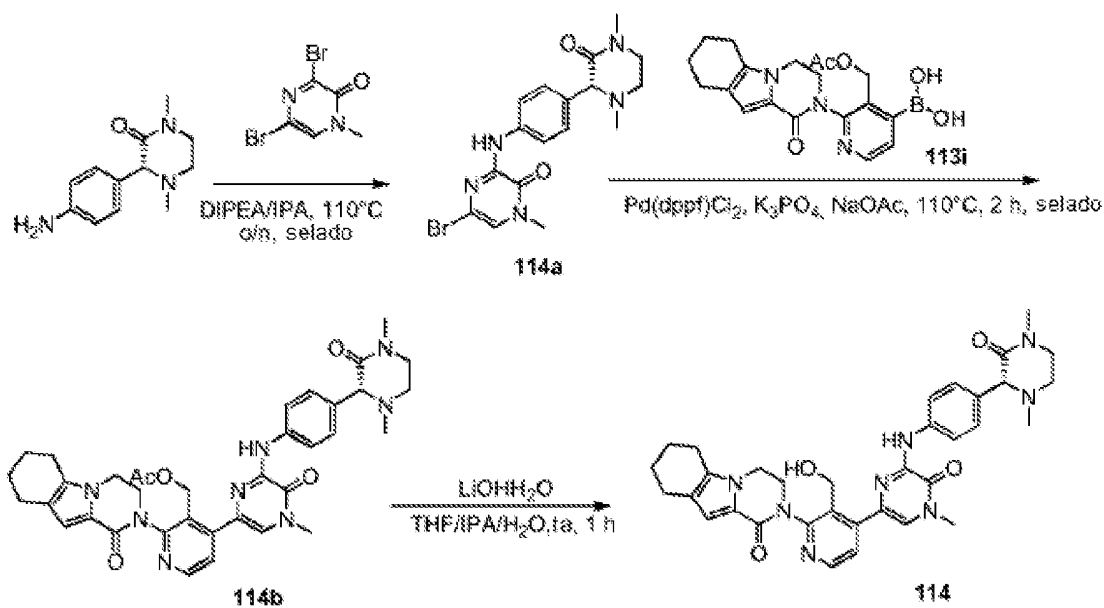


Figura 14

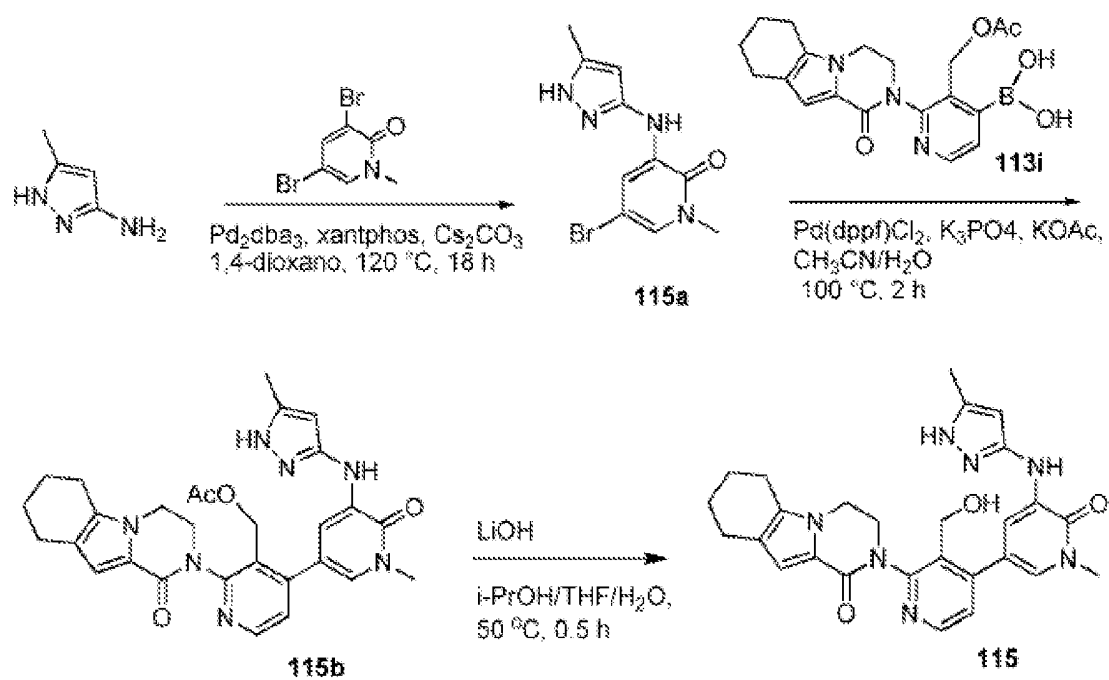


Figura 15

4

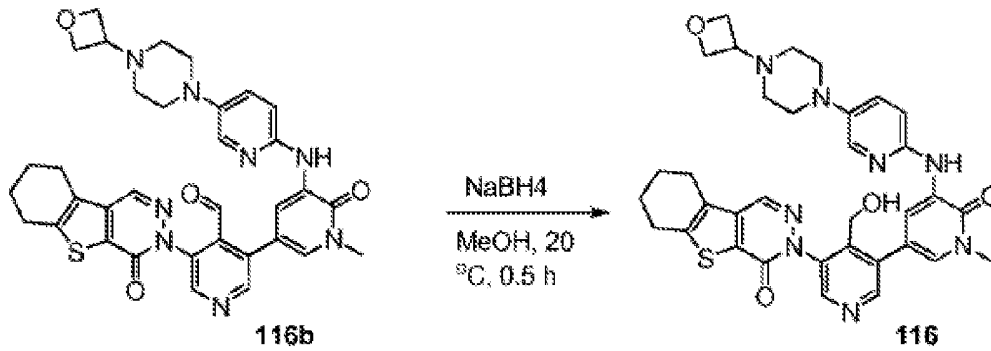
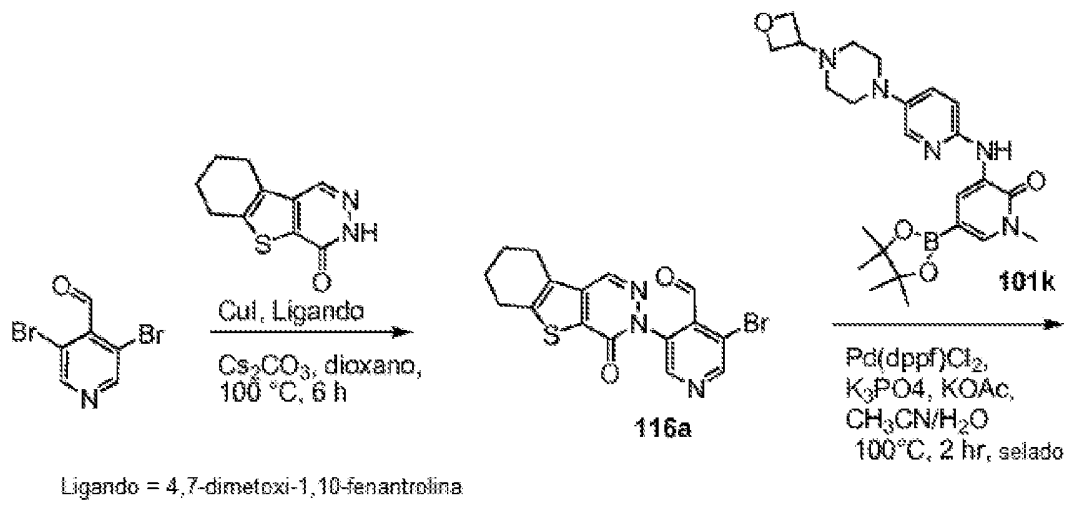


Figura 16

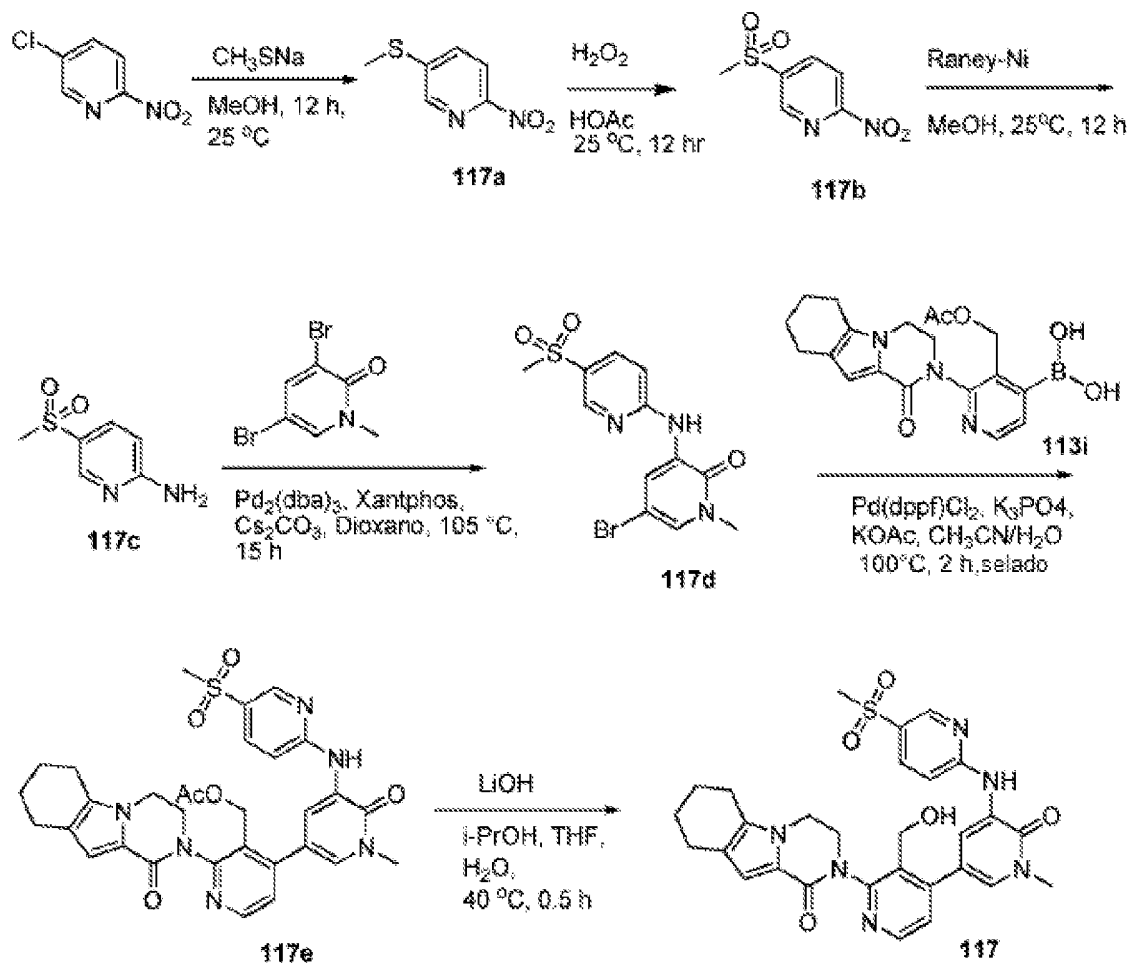


Figura 17

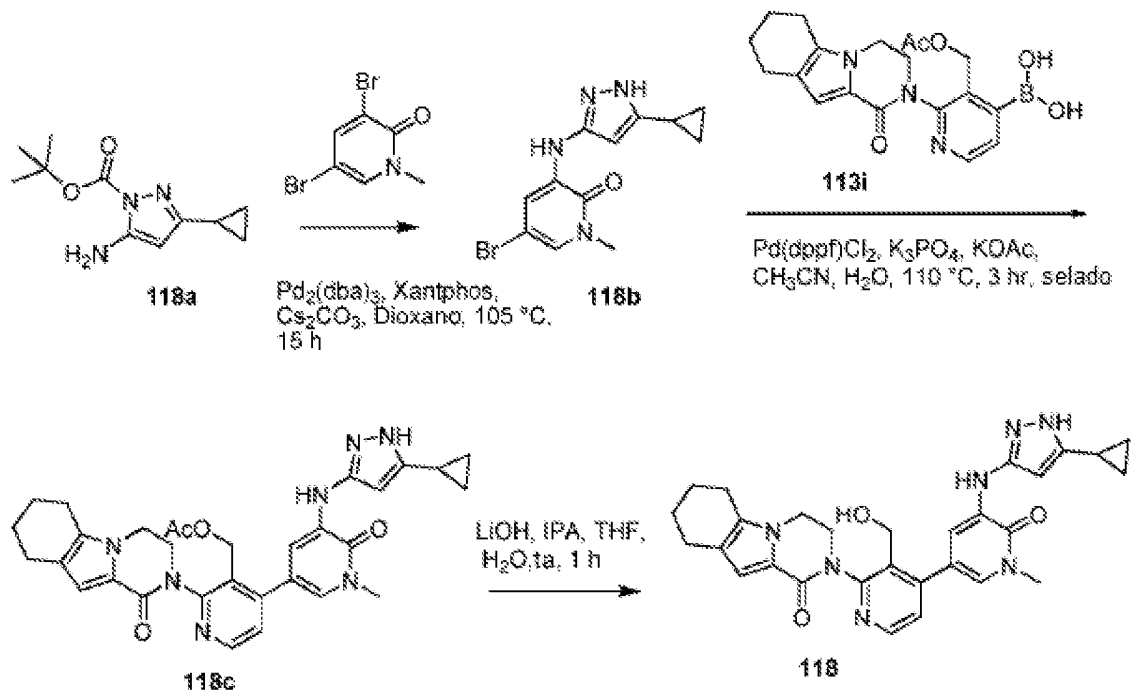


Figura 18

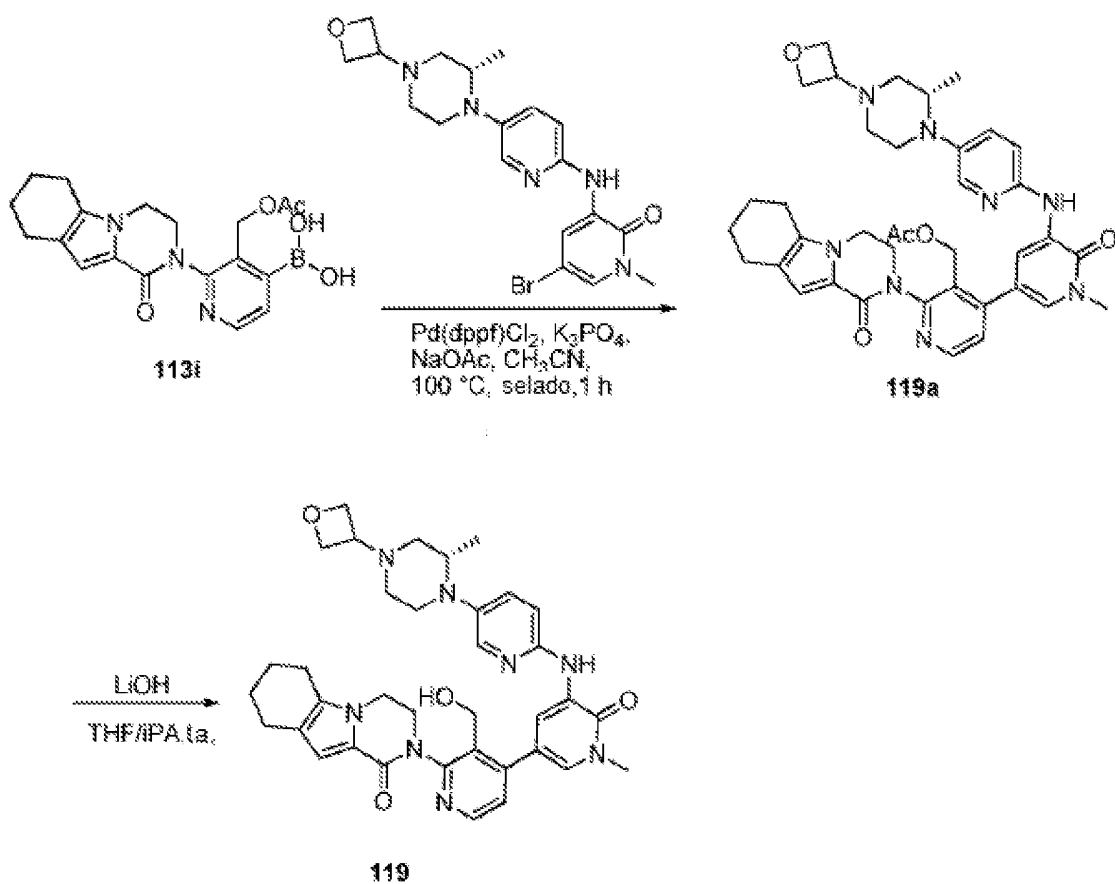


Figura 19

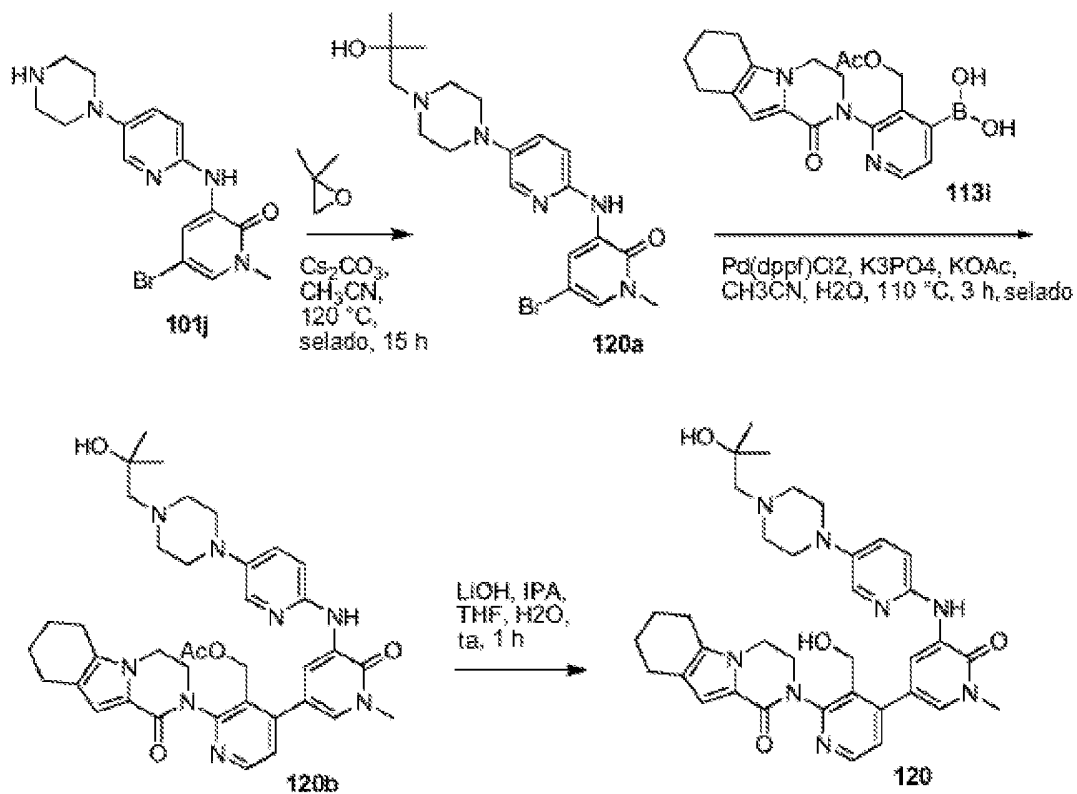


Figura 20

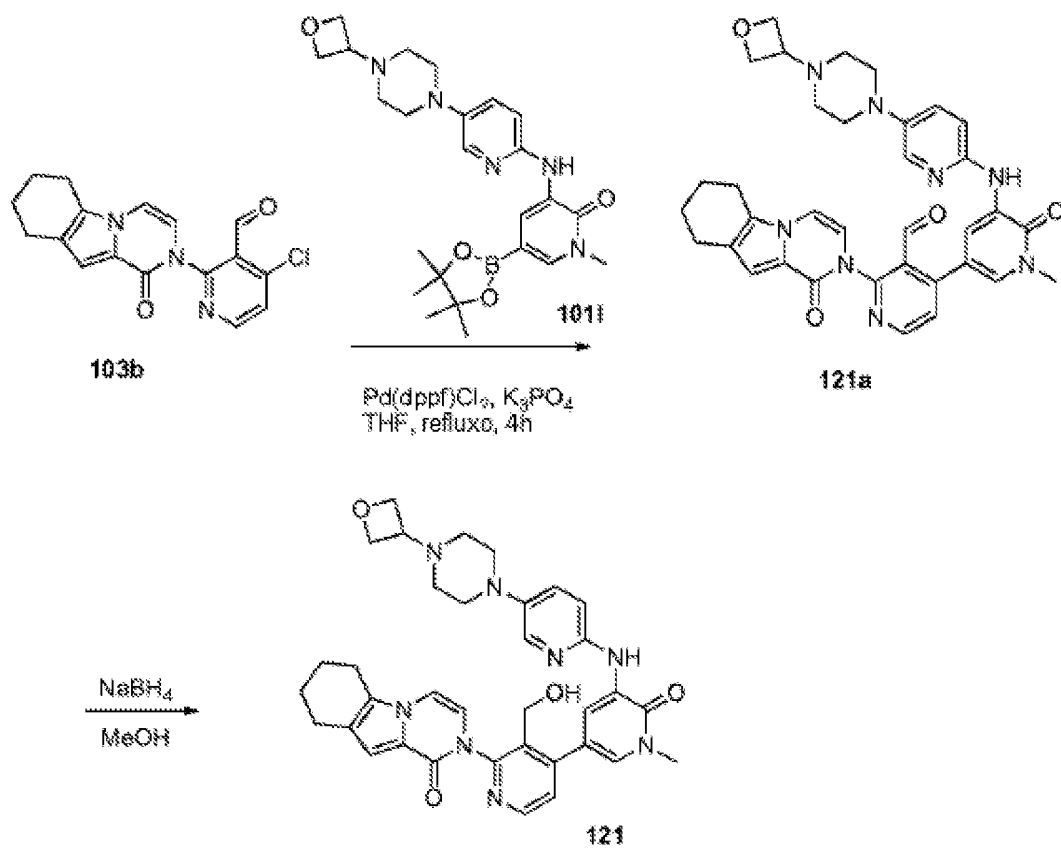


Figura 21

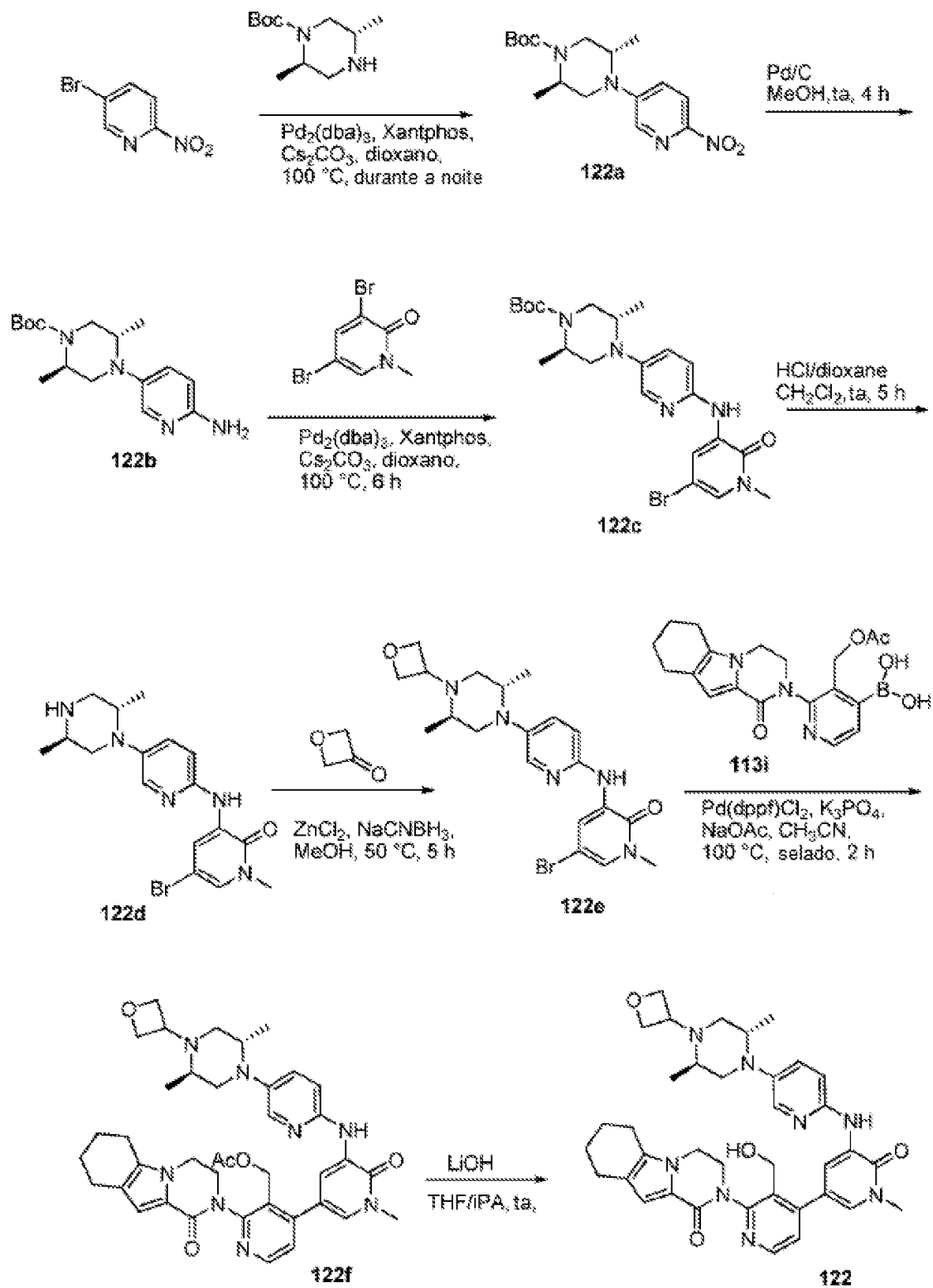


Figura 22



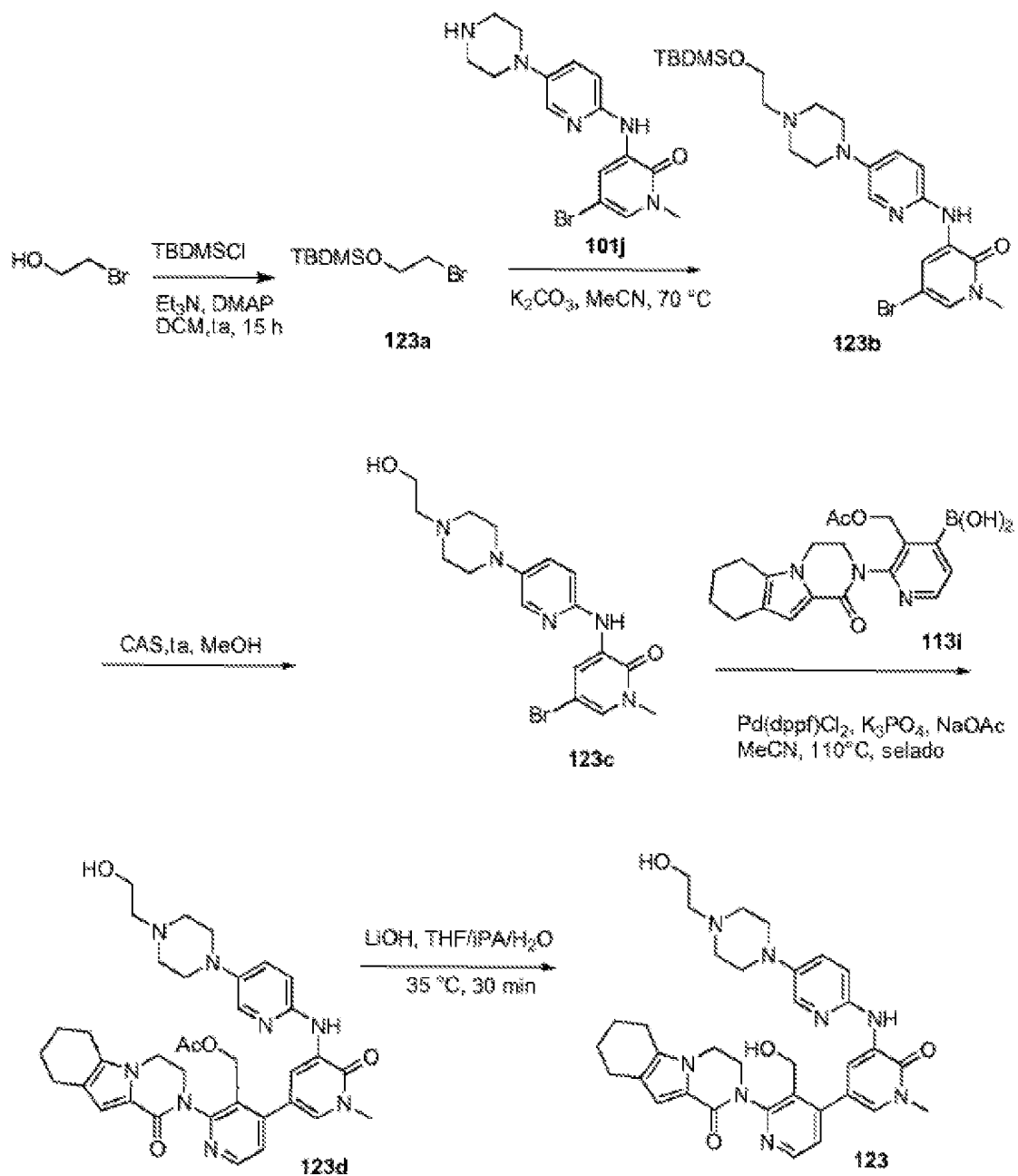


Figura 23

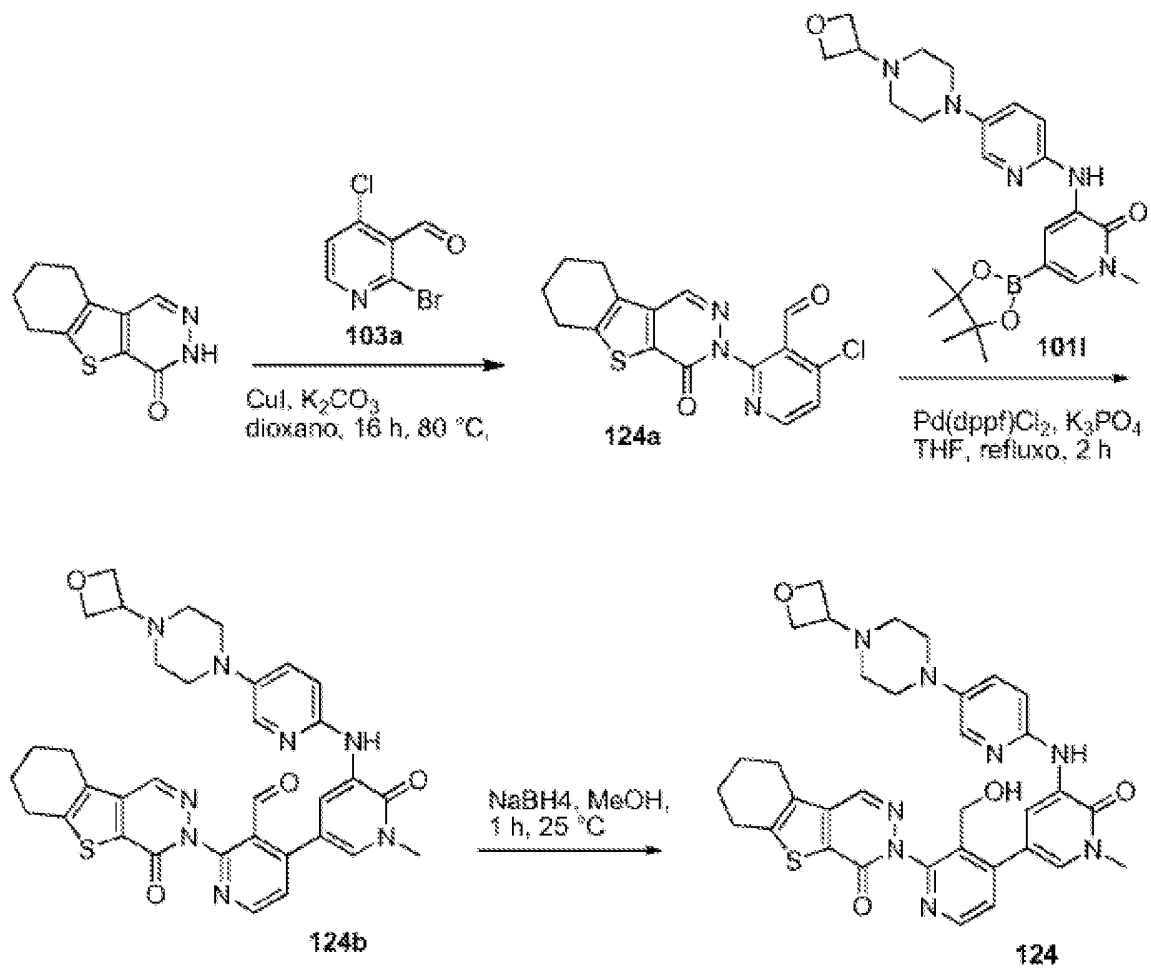


Figura 24

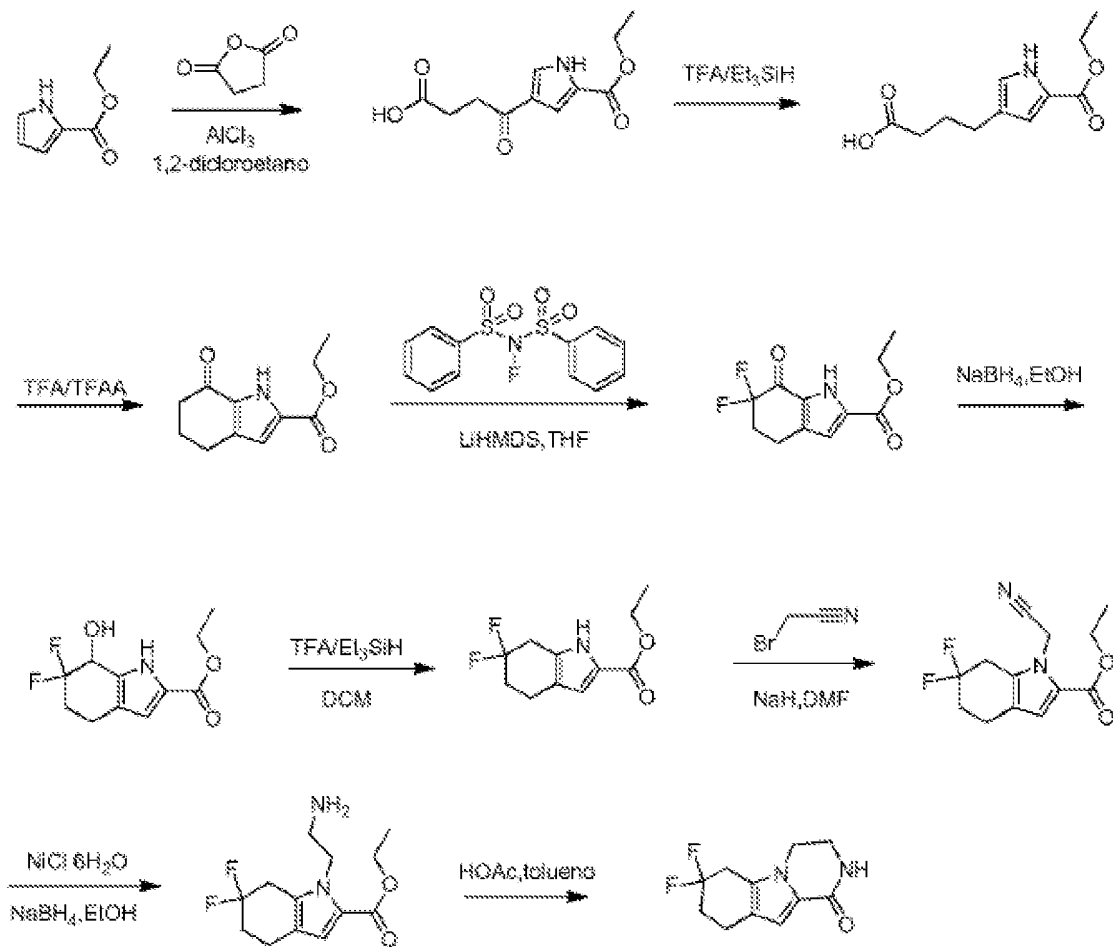


Figura 25

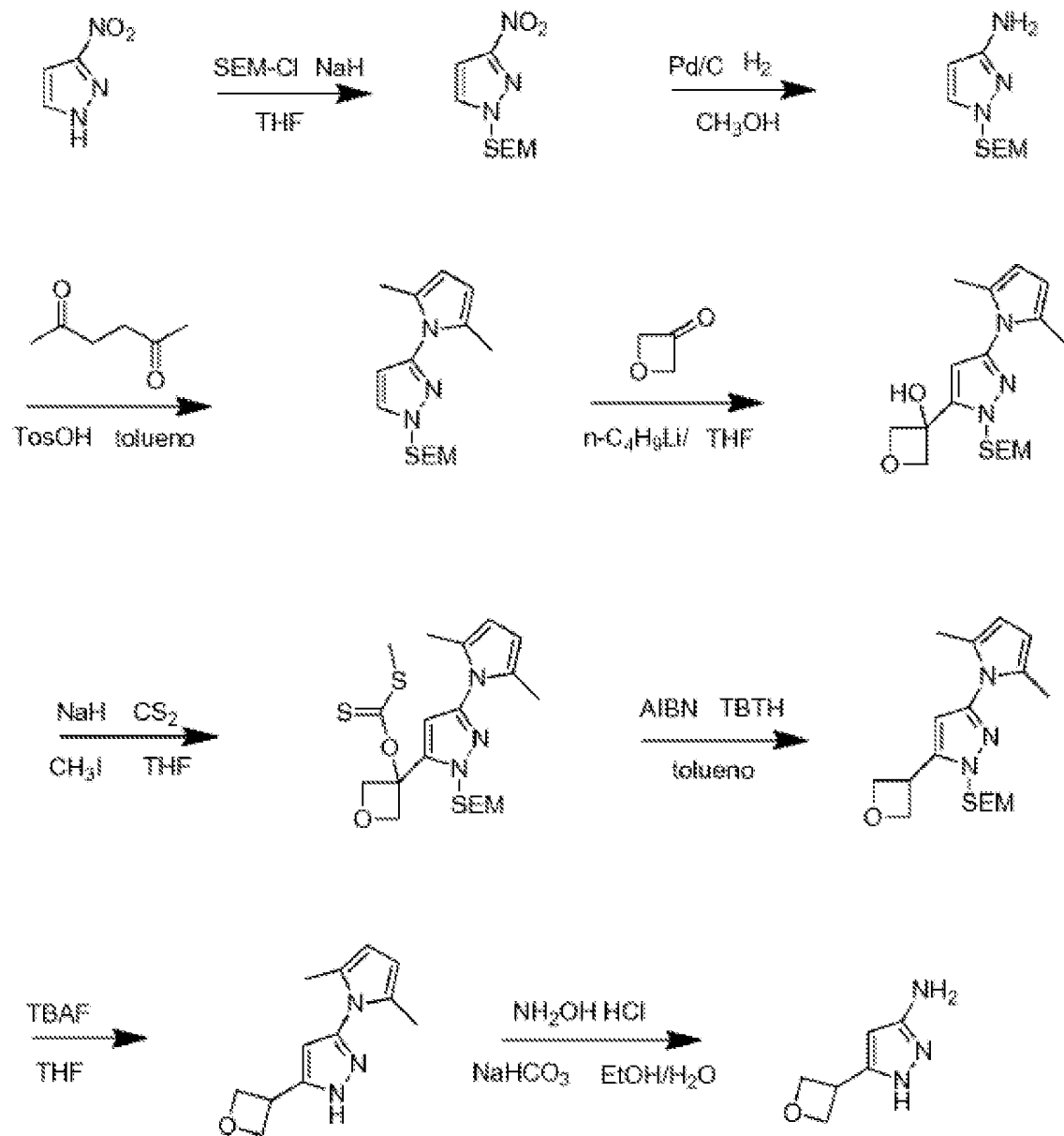


Figura 26