



* B R 1 2 2 0 2 0 0 1 7 7 4 3 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 122020017743-8 B1

(22) Data do Depósito: 02/11/2012

(45) Data de Concessão: 23/05/2023

(54) Título: PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 471/14; C07D 487/04; C07D 495/04; C07D 519/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2011 US 61/555,393.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): JAMES JOHN CRAWFORD; BINQING WEI; DANIEL FRED ORTWINE; WENDY B. YOUNG.

(86) Pedido PCT: PCT US2012063194 de 02/11/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/067274 de 10/05/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/08/2020

(62) Pedido Original do Dividido: BR112014010459-0 - 02/11/2012

(57) Resumo: Trata-se do fornecimento de compostos de piridona de heteroarila e aza-piridona da Fórmula I, em que um ou dois dentre X1, X2 e X3 são N e incluem estereoisômeros, tautômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, úteis para a inibição de quinase Btk e para o tratamento de distúrbios imunes como inflamação mediada por quinase Btk. São revelados métodos de uso de compostos da Fórmula I para diagnose in vitro, in situ e in vivo e o tratamento de tais distúrbios em células de mamífero ou condições patológicas associadas.

**“PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA E USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”**

DIVIDIDO DO BR 11 2014 010459-0, DEPOSITADO EM 02/11/2012

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Esse pedido não provisório depositado sob 37 CFR §1,53(b), reivindica o benefício sob 35 USC §119(e) de Pedido Provisório Nº de Série U.S. 61/555.393 depositado em 3 de novembro de 2011, que está aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A invenção refere-se, em geral, a compostos para o tratamento de distúrbios mediados por Tirosina Quinase de Bruton (Btk) incluindo inflamação, doenças imunes e câncer e, mais especificamente, a compostos que inibem a atividade de Btk. A invenção também se refere a métodos de uso dos compostos para diagnose *in vitro*, *in situ* e *in vivo* ou tratamento de células de mamífero ou condições patológicas associadas.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[0003] As proteínas quinases, a maior família de enzimas humanas, abrangem muito mais do que 500 proteínas. A Tirosina Quinase de Bruton (Btk) é um membro da família Tec de tirosinas quinases e é um regulador de desenvolvimento de célula B precoce bem como de ativação de célula B madura, sinalização e sobrevivência.

[0004] A sinalização de célula B através do receptor de célula B (BCR) pode levar a uma ampla faixa de produtos biológicos que, por sua vez, dependem do estágio de desenvolvimento da célula B. A magnitude e a duração de sinais de BCR precisam ser precisamente reguladas. A sinalização mediada por BCR aberrante pode ocasionar ativação de célula B desregulada e/ou à formação de auto-anticorpos patogênicos levando a múltiplas doenças autoimunes e/ou inflamatórias. A mutação de Btk em seres humanos resulta em

agamaglobulinaemia ligada ao X (XLA). Essa doença está associada à maturação deficiente de células B, produção diminuída de imunoglobulina, respostas imunes independente de célula T comprometidas e atenuação marcada do sinal de cálcio prolongado mediante estímulo de BCR. A evidência para o papel de Btk em distúrbios alérgicos e/ou doença autoimune e/ou doença inflamatória foi estabelecida em modelos de camundongo com deficiência de Btk. Por exemplo, em modelos pré-clínicos de murino padrão de lúpus eritematoso sistêmico (SLE), mostrou-se que a deficiência de Btk resulta em uma melhora marcada da progressão de doença. Ademais, os camundongos com deficiência de Btk também podem ser resistentes ao desenvolvimento de artrite induzida por colágeno e podem ser menos susceptíveis à artrite induzida por Estafilococo. Um grande corpo de evidência apoia o papel de células B e do sistema imune humoral na patogênese de doenças autoimunes e/ou inflamatórias. Os agentes terapêuticos à base de proteína (como Rituxan) desenvolvidos para depletar células B, representam uma abordagem ao tratamento de inúmeras doenças autoimunes e/ou inflamatórias. Devido ao fato do papel da Btk na ativação de célula B, os inibidores de Btk podem ser úteis como inibidores de atividade patogênica mediada por célula B (como produção de auto-anticorpo). A Btk também é expressa em osteoclastos, mastócitos e monócitos e se mostrou importante para a função dessas células. Por exemplo, a deficiência de Btk em camundongos está associada à ativação de mastócito mediada por IgE deficiente (diminuição marcada de TNF-alfa e outra liberação de citoquina inflamatória) e a deficiência de Btk em seres humanos está associada à produção enormemente reduzida de TNF-alfa por monócitos ativados.

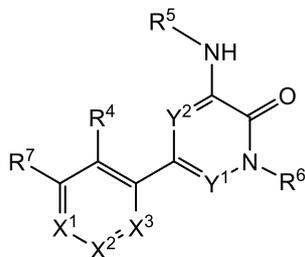
[0005] Assim, a inibição de atividade de Btk pode ser útil para o tratamento de distúrbios alérgicos e/ou doenças autoimunes e/ou inflamatórias como: SLE, artrite reumatoide, vasculite múltipla, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), miastenia grave, rinite alérgica, e asma (Di Paolo et al (2011)

Nature Chem. Biol. 7(1):41-50; Liu et al (2011) Jour. of Pharm. and Exper. Ther. 338(1):154-163). Ademais, Btk foi relatada por exercer uma função em apoptose; assim, a inibição de atividade de Btk pode ser útil para câncer, bem como o tratamento de linfoma de células B, leucemia, e outras malignidades hematológicas. Ademais, dada a função de Btk em função de osteoclasto, a inibição de atividade de Btk pode ser útil para o tratamento de distúrbios ósseos como osteoporose. Os inibidores de Btk específicos foram relatados (Liu (2011) Drug Metab. and Disposition 39(10):1840-1849; US 7884108, WO 2010/056875; 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”, depositado em 31 de agosto de 2011; PCT/US2011/050013 “PIRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF”, depositado em 31 de agosto de 2011; US Ser. No. 13/102720 “PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE”, depositado em 6 de maio de 2011).

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[0006] A invenção refere-se geralmente à Fórmula I, compostos de piridona de heteroarila e aza-piridona com atividade de modulação de Tirosina Quinase de Bruton (Btk).

[0007] Os compostos da Fórmula I possuem as estruturas:



que incluem estereoisômeros, tautômeros, ou sais farmacologicamente aceitáveis desses. Os vários substituintes são definidos aqui abaixo.

[0008] Um aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendida de um composto da Fórmula I e um veículo, antiaderente (*glidant*), diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode compreender ainda um segundo agente terapêutico.

[0009] Outro aspecto da invenção é um processo para fabricar uma composição farmacêutica que compreende combinar um composto da Fórmula I com um veículo farmacêuticamente aceitável.

[0010] A invenção inclui um método de tratar uma doença ou distúrbio, esse método compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I em um paciente com uma doença ou distúrbio selecionada a partir de distúrbios imunes, câncer, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios da função metabólica/endócrina e distúrbios neurológicos, e mediados por tirosina quinase de Bruton.

[0011] A invenção inclui um kit para tratar uma condição mediada por tirosina quinase de Bruton, que compreende: a) uma primeira composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I; e b) instruções para uso.

[0012] A invenção inclui um composto da Fórmula I para uso como um medicamento, e para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio selecionado a partir de distúrbios imunes, câncer, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios da função metabólica/endócrina e distúrbios neurológicos, e mediados por tirosina quinase de Bruton.

[0013] A invenção inclui o uso de um composto da Fórmula I na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios imunes, câncer, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, distúrbios da função metabólica/endócrina e distúrbios neurológicos, e onde o medicamento medeia a tirosina quinase de Bruton.

[0014] A invenção inclui métodos de fabricação de um composto da Fórmula I.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101** começando com 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-il)etanona **101a**.

[0016] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **102** começando com 1-Metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-piridin-2-ona **102a**.

[0017] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **103** começando com 2-Bromo-4-cloronicotinaldeído **103a**.

[0018] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-4-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **104** começando com 4-Bromo-2-cloronicotinaldeído **104a**.

[0019] A Figura 5 mostra a preparação de 4-Hidroximetil- 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo-[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina **105** começando com *N*-Metóxi-*N*-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida **105a**.

[0020] A Figura 6 mostra a preparação de 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-

dihidropiridin-3-il]-5-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-4-carbaldeído **106** começando com 3,3-Dimetilciclopentanone **106a**.

[0021] A Figura 7 mostra a preparação de 10-[4-[1-Metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-4-(hidroximetil)piridin-3-il]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107** começando com (E)-Etil 3-(2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enyl)acrilato **107a**.

[0022] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **108** começando com 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a**.

[0023] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **109** começando com 4-Cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a**.

[0024] A Figura 10 mostra a preparação de 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **110** começando com 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**.

[0025] A Figura 11 mostra a preparação de 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **111** começando com (6-Aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a**.

[0026] 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-dihidropiridin-3-il)piridin-3-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112** começando com Metil 5,6,7,8-Tetrahidroindolizina-2-carboxilato **112a**.

[0027] A Figura 13 mostra a preparação de 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **113** começando com (3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol **113a**.

[0028] 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-dihidropirazin-2-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **114** começando com (R)-5-bromo-3-(4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-1-metilpirazin-2(1H)-ona **114a**.

[0029] A Figura 15 mostra a preparação de 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **115** começando com 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a**.

[0030] A Figura 16 mostra a preparação de 4-Hidroximetil-3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **116** começando com 3-Bromo-5-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-4-carbaldeído **116a**.

[0031] A Figura 17 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(metilssulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **117** começando com 5-(Metiltio)-2-nitropiridina **117a**.

[0032] A Figura 18 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **118** começando com

terc-Butil 5-Amino-3-ciclopropil-1H-pirazol-1-carboxilato **118a**.

[0033] A Figura 19 mostra a preparação de (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)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **119** começando com 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metila **119a**.

[0034] A Figura 20 mostra a preparação de 2-(4-(5-(5-(4-(2-Hidróxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **120** começando com 5-Bromo-3-(5-(4-(2-hidróxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **120a**.

[0035] A Figura 21 mostra a preparação de 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **121** começando com 4-(1-Metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **121a**.

[0036] A Figura 22 mostra a preparação de 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-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **122** começando com (2R, 5S)-*terc*-Butil 2,5-Dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato **122a**.

[0037] 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-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **123** começando com (2-Bromoetóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano **123a**.

[0038] A Figura 24 mostra a preparação de 3-Hidroximetil- 4-[1-

metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina **124** começando com 4-Cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a**.

[0039] A Figura 25 mostra a preparação de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona, útil para a preparação de **140**, começando com 1H-pirrol-2-carboxilato de etila.

[0040] A Figura 26 mostra a preparação de 5-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-amina, útil para a preparação de **266**, começando com 3-nitro-1H-pirazol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DE REALIZAÇÕES EXEMPLIFICATIVAS

[0041] Agora faz-se referência em detalhes a algumas realizações da invenção, cujos exemplos são ilustrados nas estruturas e fórmulas em anexo. Embora a invenção seja descrita em conjunto com as realizações enumeradas, será entendido que essas não são destinadas a limitar a invenção a essas realizações. Ao contrário, a invenção é destinada para abranger todas as alternativas, modificações e equivalentes que podem ser incluídos dentro do escopo da presente invenção como definido pelas reivindicações. Um elemento versado na técnica irá reconhecer muitos métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui, que poderiam ser usados na prática da presente invenção. A presente invenção não é de forma alguma limitada aos métodos e materiais descritos. No caso onde uma ou mais entre a literatura incorporada, patentes, e materiais similares se diferem ou contradizem esse pedido, inclusive, porém sem se limitar a, termos definidos, uso de termo, técnicas descritas, ou similares, que esse pedido contra. Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui possuem o mesmo significado como comumente entendido por um elemento versado na técnica ao qual essa invenção pertence. Embora métodos e materiais similares

ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da invenção, métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionadas aqui estão incorporados a título de referência em sua totalidade. A nomenclatura usada nesse Pedido está baseada na nomenclatura sistemática IUPAC, exceto onde indicado em contrário.

DEFINIÇÕES

[0042] Quando se indica o número de substituintes, o termo “um ou mais” se refere à faixa de um substituinte até o maior número possível de substituição, isto é, a substituição de um hidrogênio até a substituição de todos os hidrogênios por substituintes. O termo “substituinte” denota um átomo ou um grupo de átomos que substitui um átomo de hidrogênio na molécula original. O termo “substituído” denota que um grupo especificado contém um ou mais substituintes. Quando qualquer grupo puder transportar múltiplos substituintes e uma variedade de substituintes possíveis for fornecida, os substituintes são independentemente selecionados e não precisam ser iguais. O termo “não substituído” significa que o grupo especificado não contém substituintes. O termo “opcionalmente substituído” significa que o grupo especificado é não substituído o substituído por um ou mais substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo de possíveis substituintes. Quando se indica o número de substituintes, o termo “um ou mais” significa a partir de um substituinte até o maior número possível de substituição, isto é, a substituição de um hidrogênio até a substituição de todos os hidrogênios por substituintes.

[0043] O termo “alquila” como usado aqui se refere a um radical de hidrocarboneto monovalente saturado de cadeia linear ou ramificada de um a doze átomos de carbono (C₁–C₁₂), em que o radical alquila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos abaixo. Em outra realização, um radical alquila possui um a oito

átomos de carbono (C₁–C₈), ou um a seis átomos de carbono (C₁–C₆). Exemplos de grupos alquila incluem, mas sem se limitarem a, metila (Me, -CH₃), etila (Et, -CH₂CH₃), 1-propila (n-Pr, n-propila, -CH₂CH₂CH₃), 2-propila (i-Pr, i-propila, -CH(CH₃)₂), 1-butila (n-Bu, n-butila, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propila (i-Bu, i-butil, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butila (s-Bu, s-butila, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propila (t-Bu, t-butila, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentila (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butila (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butila (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butila (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butila (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexila (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexila (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexila (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentila (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentila (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentila (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentila (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butila (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptila, 1-octila, e similares.

[0044] O termo “alquilenos” como usado aqui se refere a um radical hidrocarboneto divalente de cadeia linear ou ramificada saturada de um a doze átomos de carbono (C₁-C₁₂)₂ em que o radical alquilenos pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos abaixo. Em outra realização, um radical alquilenos possui um a oito átomos de carbono (C₁-C₈), ou um a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Exemplos de grupos alquilenos incluem, mas sem se limitarem a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), e similares.

[0045] O termo “alquênilas” se refere a um radical hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada de dois a oito átomos de carbono (C₂-C₈) com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação dupla carbono-carbono, sp², em que o radical alquênilas pode ser opcionalmente

substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui, e inclui radicais que possuem orientações “cis” e “trans”, ou alternativamente, orientações “E” e “Z”. Exemplos incluem, mas sem se limitarem a, etilenila ou vinila ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alila ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), e similares.

[0046] O termo “alquenileno” se refere a radical hidrocarboneto divalente de cadeia linear ou ramificada de dois a oitos átomos de carbono (C_2 - C_8) com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação dupla carbono-carbono, sp^2 , em que o radical alquenileno pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui, e inclui radicais que possuem orientações “cis” e “trans”, ou alternativamente, orientações “E” e “Z”. Exemplos incluem, mas sem se limitarem a, etilenileno ou vinileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$), alila ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$), e similares.

[0047] O termo “alquinila” se refere a um radical hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado de dois a oito átomos de carbono (C_2 - C_8) com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação tripla carbono-carbono, sp , em que o radical alquinila pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui. Exemplos incluem, mas sem se limitarem a, etinila ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinila (propargila, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), e similares.

[0048] O termo “alquinileno” se refere a um radical hidrocarboneto divalente linear ou ramificado de dois a oito átomos de carbono (C_2 - C_8) com pelo menos um sítio de insaturação, isto é, uma ligação tripla carbono-carbono, sp , em que o radical alquinileno pode ser opcionalmente substituído independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui. Exemplos incluem, mas sem se limitarem a, etinileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propinileno (propargileno, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), e similares.

[0049] Os termos “carbociclo”, “carbociclila”, “anel carbocíclico” e “cicloalquila” se referem a um anel não aromático, monovalente, saturado ou

parcialmente insaturado que possui 3 a 12 átomos de carbono (C_3-C_{12}) como um anel monocíclico ou 7 a 12 átomos de carbono como um anel bicíclico. OS carbociclos bicíclicos que possuem 7 a 12 átomos podem ser dispostos, por exemplo, como um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6], e os carbociclos bicíclicos que possuem 9 ou 10 átomos de anel podem ser dispostos como um sistema biciclo [5,6] ou [6,6], ou como sistemas de ponte como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano e biciclo[3.2.2]nonano. Porções espiro também são incluídas dentro do escopo dessa definição. Exemplos de carbociclos monocíclicos incluem, mas sem se limitarem a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-enila, 1-ciclopent-3-enila, cicloexila, 1-cicloex-1-enila, 1-cicloex-2-enila, 1-cicloex-3-enila, cicloexadienila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclodecila, cicloundecila, ciclododecila, e similares. Os grupos carbociclicila são opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui.

[0050] “Arila” significa um radical hidrocarboneto aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono (C_6-C_{20}) derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático original. Alguns grupos arila são representados nas estruturas exemplificativas como “Ar”. Arila inclui radicais bicíclicos que compreendem um anel aromático fundido com um anel saturado, parcialmente insaturado, ou anel carbocíclico aromático. Grupos arila típicos incluem, mas sem se limitarem a, radicais derivados de benzeno (fenila), benzenos substituídos, naftaleno, antraceno, bifenila, indenila, indanila, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftila, e similares. Os grupos arila são opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui.

[0051] “Arieno” significa um radical hidrocarboneto aromático divalente de 6 a 20 átomos de carbono (C_6-C_{20}) derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio de dois átomos de carbono de um sistema de anel

aromático original. Alguns grupos arileno são representados nas estruturas exemplificativas como “Ar”. Arileno inclui radicais bicíclicos que compreendem um anel aromático fundido com um anel saturado, parcialmente insaturado, ou anel carbocíclico aromático. Os grupos arileno típicos incluem, mas sem se limitarem a, radicais derivados de benzeno (fenileno), benzenos substituídos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftil, e similares. Os grupos arileno são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes descritos aqui.

[0052] Os termos “heterociclo,” “heterociclila” e “anel heterocíclico” são usados de maneira intercambiável aqui e se referem a um radical carbocíclico saturado ou parcialmente insaturado (isto é, com uma ou mais ligações duplas e/ou triplas dentro do anel) de 3 a cerca de 20 átomos de anel em que pelo menos um átomo de anel é um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre, os átomos de anel restantes são C, onde um ou mais átomos de anel são opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos abaixo. Um heterociclo pode ser um monociclo que possui 3 a 7 membros de anel (2 a 6 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, P, e S) ou um biciclo que possui 7 a 10 membros de anel (4 a 9 átomos de carbono e 1 a 6 heteroátomos selecionados a partir de N, O, P, e S), por exemplo: um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], ou [6,6]. Os heterociclos são descritos em Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 até o presente), em particular Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. “Heterociclila” também inclui radicais onde os radicais heterociclo são fundidos com um anel saturado, parcialmente insaturado, ou anel carbocíclico ou heterocíclico aromático. Exemplos de anéis

heterocíclicos incluem, mas sem se limitarem a, morfolin-4-il, piperidin-1-il, piperazinil, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-il, tiomorfolin-4-il, S-dioxotiomorfolin-4-il, azocan-1-il, azetidin-1-il, octaidropirido[1,2-a]pirazin-2-il, [1,4]diazepan-1-il, pirrolidinil, tetrahidrofuranil, dihidrofuranil, tetrahidrotienil, tetrahidropiranil, dihidropiranil, tetrahidrotiopiranil, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanil, piperazinil, homopiperazinil, azetidil, oxetanil, tietanil, homopiperidinil, oxepanil, tiepanil, oxazepinil, diazepinil, tiazepinil, 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, indolinil, 2H-piranil, 4H-piranil, dioxanil, 1,3-dioxolanil, pirazolinil, ditanil, ditiolanil, dihidropiranil, dihidrotienil, dihidrofuranil, pirazolidinilimidazolinil, imidazolidinil, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanil, azabicyclo [2 .2 .2]hexanil, 3H-indolil, quinolizinil e N-piridil ureias. As porções espiro também são incluídas dentro do escopo dessa definição. Exemplos de um grupo heterocíclico em que 2 átomos de anel são substituídos com porções oxo (=O) são pirimidinonila e 1,1-dioxo-tiomorfolinila. Os grupos heterocíclicos aqui são opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui.

[0053] O termo “heteroarila” se refere a um radical aromático monovalente de anéis de 5, 6, ou 7 membros, e inclui sistemas de anel fundidos (pelo menos um desses é aromático) de 5 a 20 átomos, contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Exemplos de grupos heteroarila são piridinila (inclusive, por exemplo, 2-hidroxipiridinila), imidazolila, imidazopiridinila, pirimidinila (inclusive, por exemplo, 4-hidroxipirimidinila), pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxadiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, tetrahydroisoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila,

quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, e furopiridinil. Os grupos heteroarila são opcionalmente substituídos independentemente por um ou mais substituintes descritos aqui.

[0054] Os grupos heterociclo ou heteroarila podem ser ligados a carbono (vinculados a carbono), ou nitrogênio (vinculados a nitrogênio) onde for possível. A título de exemplo e sem limitação, heterociclos ou heteroarilas ligados a carbono são ligados na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina, posição 2, 4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetrahidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 of de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de uma aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma isoquinolina.

[0055] A título de exemplo e sem limitação, heterociclos ou heteroarilas ligados a nitrogênio são 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, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de uma morfolina, e posição 9 de um carbazol, ou β -carbolina.

[0056] Os termos “tratar” e “tratamento” se referem ao tratamento terapêutico, em que o objetivo é reduzir (diminuir) uma alteração ou distúrbio fisiológico indesejado, como o desenvolvimento ou disseminação de artrite ou câncer. Para propósitos dessa invenção, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas sem se limitarem a, alívio de sintomas, redução de extensão de doença, estado de doença estabilizado (isto é, sem apresentar piora), atraso ou retardo de progressão

de doença, melhora ou palição do estado da doença, e remissão (seja parcial ou total), se detectável ou indetectável. O “tratamento” também pode prolongar a sobrevivência como comparado com a sobrevivência esperada se não receber o tratamento. Aqueles necessitados de tratamento incluem aqueles com a condição ou distúrbio.

[0057] A frase “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade de um composto da presente invenção que (i) trata a doença, condição, ou distúrbio particular, (ii) atenua, melhora, ou elimina um ou mais sintomas da doença, condição, ou distúrbio particular, ou (iii) previne ou atrasa o início de um ou mais sintomas da doença, condição, ou distúrbio particular descrito aqui. No caso de câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz do fármaco pode reduzir o número de células cancerosas; reduzir o tamanho do tumor; inibir (isto é, reduzir até certo ponto e preferivelmente parar) a infiltração de célula cancerosa em órgãos periféricos; inibir (isto é, reduzir até certo ponto e preferivelmente parar) a metástase tumoral; inibir, até certo ponto, o crescimento tumoral; e/ou aliviar até certo ponto um ou mais sintomas associados ao câncer. Visto que o fármaco pode prevenir o crescimento e/ou eliminar células cancerosas existentes, esse pode ser citostático e/ou citotóxico. Para a terapia de câncer, a eficácia pode ser medida, por exemplo, ao avaliar o tempo até a progressão de doença (TTP) e/ou determinar a taxa de resposta (RR).

[0058] “Distúrbio inflamatório” como usado aqui pode se referir a qualquer doença, distúrbio, ou síndrome em que uma resposta inflamatória excessiva ou desregulada resulta em sintomas inflamatórios excessivos, dano de tecido hospedeiro, ou perda de função de tecido. “Distúrbio inflamatório” também se refere a um estado patológico mediado por influxo de quimiotaxia de leucócitos e/ou neutrófilos.

[0059] “Inflamação” como usado aqui se refere a uma resposta

protetora localizada obtida por lesão ou destruição de tecidos, isso serve para destruir, diluir, ou isolar (separar) o agente prejudicial e o tecido lesionado. A inflamação está particularmente associada ao influxo de quimiotaxia de leucócitos e/ou neutrófilos. A inflamação pode resultar de infecção com organismos patogênicos e vírus e de meios não infecciosos como trauma ou reperfusão seguidos de infarto de miocárdio ou acidente vascular cerebral, resposta imune a antígeno estranho, e respostas autoimunes. Consequentemente, os distúrbios inflamatórios receptivos ao tratamento com os compostos da Fórmula I e II incluem distúrbios associados a reações do sistema de defesa específico bem como com reações do sistema de defesa não específico.

[0060] “Sistema de defesa específico” se refere ao componente do sistema imune que reage à presença de antígenos específicos. Exemplos de inflamação resultante de uma resposta do sistema de defesa específico incluem a resposta clássica a antígenos estranhos, doenças autoimunes, e resposta de hipersensibilidade tardia mediada por células T. Doenças inflamatórias crônicas, a rejeição de tecido e órgãos transplantados sólidos, por exemplo, transplantes de rim e medula óssea, e doença de enxerto versus hospedeiro (GVHD), são exemplos adicionais de reações inflamatórias do sistema de defesa específico.

[0061] O termo “sistema de defesa não específico” como usado aqui se refere 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 de defesa não específico incluem inflamação associada a condições como síndrome do desconforto respiratório do adulto (agudo) (ARDS) ou síndromes de disfunção orgânica múltipla; lesão de reperfusão; glomerulonefrite aguda; artrite reativa; dermatoses com componentes

inflamatórios agudos; meningite purulenta aguda ou outros distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central como acidente vascular cerebral; lesão térmica; doença inflamatória do intestino; síndromes associadas à transfusão de granulócitos; e toxicidade induzida por citocina.

[0062] “Doença autoimune” como usado aqui se refere a qualquer grupo de distúrbios em que a lesão de tecido está associada a respostas humorais mediadas por célula aos próprios constituintes do corpo.

[0063] “Doença alérgica” como usado aqui se refere a quaisquer sintomas, danos do tecido, ou perda de função tecidual que resultam de alergia. “Doença artrítica” como usado aqui se refere a qualquer doença que é caracterizada por lesões inflamatórias das articulações atribuíveis a uma variedade de etiologias. “Dermatite” como usado aqui se refere a qualquer uma entre uma grande família de doenças da pele que são caracterizadas por inflamação da pele atribuível a uma variedade de etiologias. “Rejeição de transplante” como usado aqui se refere a qualquer reação imune direcionada contra o tecido enxerto, como órgãos ou células (por exemplo, medula óssea), caracterizada por uma perda de função dos tecidos enxertados e circundantes, dor, inchaço, leucocitose, e trombocitopenia. Os métodos terapêuticos da presente invenção incluem métodos para o tratamento de distúrbios associados à ativação de célula inflamatória.

[0064] “Ativação celular inflamatória” se refere à indução por um estímulo (inclusive, mas sem se limitar a, citocinas, antígenos ou auto-anticorpos) de uma resposta celular proliferativa, a produção de mediadores solúveis (inclusive, mas sem se limitarem a, citocinas, radicais de oxigênio, enzimas, prostanoídes, ou aminas vasoativas), ou expressão de superfície celular de números novos ou aumentados de mediadores (inclusive, mas sem se limitarem a, antígenos de histocompatibilidade maior ou moléculas de adesão celular) em células inflamatórias (inclusive, mas sem se limitarem a,

monócitos, macrófagos, linfócitos T, linfócitos B, granulócitos (isto é, leucócitos polimorfonucleares como neutrófilos, basófilos, e eosinófilos), mastócitos, células dendríticas, células de Langerhans, e células endoteliais). Será avaliado por elementos versados na técnica que a ativação de um ou uma combinação desses fenótipos nessas células pode contribuir para a iniciação, perpetuação, ou exacerbação de um distúrbio inflamatório.

[0065] O termo “NSAID” é um acrônimo para “fármaco anti-inflamatório não-esteróide” e é um agente terapêutico com analgésico, antipirético (que reduz a temperatura corporal elevada e alivia a dor sem comprometer a consciência) e, em doses maiores, com efeitos anti-inflamatórios (que reduzem a inflamação). O termo “não-esteróide” é usado para distinguir esses fármacos de esteróides, que (entre uma ampla gama de outros efeitos) possuem uma ação depressora de eicosanoide, anti-inflamatória similar. Como analgésicos, NSAIDs são incomuns pelo fato de esses serem não narcóticos. NSAIDs incluem aspirina, ibuprofeno, e naproxeno. NSAIDs são geralmente indicados para o tratamento de condições agudas ou crônicas onde dor e inflamação estão presentes. NSAIDs são geralmente indicados para o alívio sintomático das seguintes condições: artrite reumatoide, osteoartrite, artropatas inflamatórias (por exemplo, espondilite anquilosante, artrite psoriática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorreia, dor óssea metastática, dor de cabeça e enxaqueca, dor pós-operatória, dor leve a moderada devido à inflamação e lesão de tecido, pirexia, íleo, e cólica renal). A maioria de NSAIDs atua como inibidores não seletivos da enzima ciclooxigenase, que inibem as isoenzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). A ciclooxigenase catalisa a formação de prostaglandinas e tromboxano de ácido araquidônico (o mesmo é derivado da bicamada fosfolipídica celular por fosfolipase A₂). As prostaglandinas atuam (entre outras coisas) como moléculas mensageiras no processo de inflamação.

Os inibidores de COX-2 incluem celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib, e valdecoxib.

[0066] O termo “câncer” se refere ou descreve a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular desregulado. Um “tumor” compreende uma ou mais células cancerosas. Exemplos de câncer incluem, mas sem se limitarem a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma, e leucemia ou malignidades linfoides. Exemplos mais particulares desses cânceres incluem câncer de célula escamosa (por exemplo, câncer de célula escamosa epitelial), câncer de pulmão inclusive câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas (“NSCLC”), adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão, câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou de estômago inclusive câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, câncer cervical, câncer ovariano, câncer de fígado, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer retal, câncer colorretal, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma de glândula salivar, câncer de rim ou renal, câncer de próstata, câncer vulvar, câncer de tireoide, carcinoma hepático, e carcinoma, carcinoma peniano, bem como câncer de cabeça e pescoço.

[0067] “Malignidades hematológicas” são os tipos de câncer que afetam o sangue, medula óssea, e linfonodos. Como os três são inicialmente conectados através do sistema imune, uma doença que afeta um dos três geralmente irá afetar os outros também: embora o linfoma seja uma doença dos linfonodos, esse geralmente se espalha para a medula óssea, afetando o sangue. Malignidades hematológicas são neoplasmas malignos (“câncer”), e esses são geralmente tratados por especialistas em hematologia e/ou oncologia. Em alguns centros “Hematologia/oncologia” é uma única subespecialidade de medicina interna enquanto em outros essas são

consideradas divisões separadas (também há oncologistas cirúrgicos e de radiação). Nem todos os distúrbios hematológicos são malignos (“cancerosos”); essas outras condições sanguíneas também podem ser gerenciadas por um hematologista. As malignidades hematológicas podem derivar de duas linhagens de células sanguíneas maiores: linhagens celulares mieloides e linfoides. A linhagem celular mieloide normalmente produz granulócitos, eritrócitos, trombócitos, macrófagos e mastócitos; a linhagem celular linfoide produz células B, T, NK e plasmáticas. Os linfomas, leucemias linfocíticas, e mieloma são da linhagem linfoide, enquanto a leucemia mielógena aguda e crônica, síndromes mielodisplásicas e doenças mieloproliferativas são de origem mieloide. Leucemias incluem Leucemia linfoblástica aguda (ALL), Leucemia mielógena aguda (AML), Leucemia linfocítica crônica (CLL), Leucemia mielógena crônica (CML), Leucemia monocítica aguda (AMOL) e pequeno linfoma linfocítico (SLL). Os linfomas incluem linfomas de Hodgkin (todos os quatro subtipos) e linfomas Não-Hodgkin (todos os subtipos).

[0068] Um “agente quimioterápico” é um composto químico útil no tratamento de câncer, independente de mecanismo de ação. As classes de agentes quimioterápicos incluem, mas sem se limitarem a: agentes de alquilação, antimetabólitos, alcaloides vegetais de veneno de fuso, antibióticos citotóxicos/antitumorais, inibidores de topoisomerase, anticorpos, fotossensibilizantes, e inibidores de quinase. Os agentes quimioterápicos incluem compostos usados em “terapia direcionada” e quimioterapia convencional. Exemplos de agentes quimioterápicos incluem: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracil, 5-fluorouracil, CAS No. 51-21-8), gencitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatina (cis-diamina, dicloroplatina(II), CAS 15 No. 15663-27-1), carboplatina (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton,

N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo [4.3.0] nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina,]NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), e doxorubicina (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, e rapamicina.

[0069] Mais exemplos de agentes quimioterápicos incluem: oxaliplatina (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inibidor Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (inibidor Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inibidor PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inibidor PI3K, Novartis), XL-147 (inibidor PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (Cremophor-free), formulações de nanopartículas elaboradas de albumina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), tensirolimo (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa e ciclosfosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquila como busulfano, improsulfano e piposulfano; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa, e uredopa; etileniminas e metilamelaminas inclusive altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida e trimetilomelamina; acetogeninas

(especialmente bulatacina e bulatacinona); uma camptotecina (inclusive o análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (inclusive seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (inclusive os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratiostatina; uma sarcodictina; espongiostatina; clormetina como clorambucil, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, cloridrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uramustina; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, e ranimustina; antibióticos como os antibióticos de enediina (por exemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamal, caliqueamicina omegal (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, como clodronato; uma esperamicina; bem como cromóforo de neocarzinostatina e cromóforos antibióticos de enediina de cromoproteína relacionados), aclacinomisinias, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina e deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabólitos como metotrexato e 5-fluorouracil (5-FU); análogos de ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina,

floxuridina; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; anti-adrenais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; repositor de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glicosídeo de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracil; ansacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfornitina; acetato de eliptínio; uma eptilona; etoglucídeo; nitrato de gálio; hidroxiureia; lentinana; lonidainina; maitansinoides como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilidrazida; procarbazona; complexo de polissacarídeo PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirana; espirogermânio; ácido tenuazônico; tiaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinosídeo ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina como cisplatina e carboplatina; vinblastina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; teniposídeo; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; e sais farmacêuticamente aceitáveis, ácidos e derivados de qualquer um desses.

[0070] Também estão incluídos na definição de "agente quimioterápico": (i) agentes anti-hormonais que atuam para regular ou inibir a ação de hormônio sobre tumores como anti-estrogênicos e moduladores seletivos de receptor de estrogênio (SERMs), inclusive, por exemplo, tamoxifeno (inclusive NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona,

e FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inibidores de aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas adrenais, como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), e ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-androgênicos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, e goserelina; bem como troxacitabina (um análogo de 1,3-dioxolano nucleosídeo citosina); (iv) inibidores de proteína quinase como inibidores MEK (WO 2007/044515); (v) inibidores de lipídeo quinase; (vi) oligonucleotídeos antissenso, particularmente aqueles que inibem a expressão de genes em vias de sinalização envolvidos em proliferação celular, por exemplo, PKC-alfa, Raf e H-Ras, como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas como inibidores de expressão VEGF (por exemplo, ANGIOZYME®) e inibidores de expressão HER2; (viii) vacinas como vacinas de terapia genética, por exemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, e VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inibidores de topoisomerase 1 como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogênicos como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); e sais farmacologicamente aceitáveis, ácidos e derivados de qualquer um desses.

[0071] Também estão incluídos na definição de “agente quimioterápico” anticorpos terapêuticos como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab 5 (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixa), e o conjugado de fármaco para anticorpos, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

[0072] Os anticorpos monoclonais humanizados com potencial terapêutico como agentes quimioterápicos em combinação com os inibidores

de Btk da invenção incluem: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleucina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, e visilizumab.

[0073] Um “metabólito” é um produto produzido através de metabolismo no corpo de um composto especificado ou sal desse. Os metabólitos de um composto podem ser identificados utilizando técnicas convencionais conhecidas na técnica e suas atividades determinadas utilizando testes como aqueles descritos aqui. Esses produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática, e similares, do composto administrado. Consequentemente, a invenção inclui metabólitos de compostos da invenção, inclusive compostos produzidos por um processo que compreende contatar um composto da Fórmula I ou II dessa invenção com um mamífero durante um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico desses.

[0074] O termo “folheto informativo” é usado para se referir a instruções geralmente incluídas em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, esse contém informações sobre indicações, uso, dosagem,

administração, contraindicações e/ou avisos referentes ao uso de tais produtos terapêuticos.

[0075] O termo “quiral” se refere a moléculas que possuem a propriedade de não sobreposição do parceiro de imagem refletida, enquanto o termo “aquiral” se refere a moléculas que são sobreponíveis ao parceiro de imagem refletida.

[0076] O termo “estereoisômeros” se refere a compostos que possuem constituição química idêntica, porém se diferem em relação à disposição dos átomos ou grupos no espaço.

[0077] “Diastereômero” se refere a um estereoisômero com dois ou mais centros de quiralidade e cujas moléculas não são imagens refletidas. Os diastereômeros possuem propriedades físicas diferentes, por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, propriedades espectrais, e reatividades. As misturas de diastereômeros podem se separar sob procedimentos analíticos de alta resolução como eletroforese e cromatografia.

[0078] “Enantiômeros” se referem a dois estereoisômeros de um composto que são imagens refletidas não sobreponíveis.

[0079] As definições estereoquímicas e convenções usadas aqui geralmente seguem S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; e Eliel, E. and Wilen, S., “*Stereochemistry of Organic Compounds*”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Os compostos da invenção podem conter centros assimétricos ou quirais, e, portanto, se apresentam em formas estereoisoméricas diferentes. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, inclusive, mas sem se limitarem a, diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como misturas desses como misturas racêmicas, formem parte da presente invenção. Há muitos compostos orgânicos em formas opticamente ativas, isto é, esses possuem a capacidade de girar o plano de luz

polarizada em linha. Ao descrever um composto opticamente ativo, os prefixos D e L, ou R e S, são usados para denotar a configuração absoluta da molécula em torno de seu(s) centro(s) quiral(is). Os prefixos d e l ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação de luz polarizada em linha pelo composto, com (-) ou l indicando que o composto é levorrotatório. Um composto prefixado com (+) ou d é dextrorrotatório. Para uma determinada estrutura química, esses estereoisômeros são idênticos exceto que esses são imagens refletidas uns dos outros. Um estereoisômero específico também pode ser referido como um enantiômero, e uma mistura desses isômeros é geralmente denominada uma mistura enantiomérica. Uma mistura 50:50 de enantiômeros é referida como uma mistura racêmica ou um racemato, que pode ocorrer quando não houver estereosseleção ou estereoespecificidade em uma reação ou processo químico. Os termos “mistura racêmica e “racemato” se referem a uma mistura equimolar de duas espécies enantioméricas, desprovidas de atividade óptica. Os enantiômeros podem ser separados de uma mistura racêmica por um método de separação quiral, como cromatografia com fluido supercrítico (SFC). A atribuição de configuração em centros quirais em enantiômeros separados pode ser temporária, e mostrada em estruturas na Tabela 1 para propósitos ilustrativos, enquanto a determinação estereoquímica aguarda, como dados cristalográficos de raios x.

[0080] O termo “tautômero” ou “forma tautomérica” se refere a isômeros estruturais de energias diferentes que são interconvertíveis através de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, tautômeros de próton (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões através da migração de um próton, como isomerizações de ceto-enol e imina-enamina. Os tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns elétrons de ligação.

[0081] O termo “sais farmacologicamente aceitáveis” denota sais

que não são biologicamente ou de outro modo indesejados. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e base. A frase “farmacologicamente aceitável” indica que a substância ou composição deve ser química e/ou toxicologicamente compatível com os outros ingredientes que compreendem uma formulação, e/ou com o mamífero que está sendo tratado.

[0082] O termo “sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável” denota aqueles sais farmacologicamente aceitáveis formados com ácidos inorgânicos como ácido hidrocloreto, ácido hidrobromado, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbônico, ácido fosfórico, e ácidos orgânicos selecionados a partir de classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas, e sulfônicas de ácidos orgânicos 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, ácido “mesilato” metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, e ácido salicílico.

[0083] O termo “sal de adição de base farmacologicamente aceitável” denota aqueles sais farmacologicamente aceitáveis formados com uma base orgânica ou inorgânica. Exemplos de bases inorgânicas aceitáveis incluem sais de sódio, potássio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, e alumínio. Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas inclusive aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, dicicloexilamina, lisina, arginina,

histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, e poliamina.

[0084] Um “solvato” se refere a uma associação ou complexo de uma ou mais moléculas de solvente e um composto da invenção. Exemplos de solventes que formam solvatos incluem, mas sem se limitarem a, água, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etilacetato, ácido acético, e etanolamina.

[0085] O termo “EC₅₀” é a metade da concentração máxima efetiva” e denota a concentração de plasma de um composto particular exigida para obter 50% de um efeito particular máximo in vivo.

[0086] O termo “K_i” é a constante de inibição e denota a afinidade de ligação absoluta de um inibidor particular a um receptor. Essa é medida utilizando ensaios de ligação de competição e é igual à concentração onde o inibidor particular poderia ocupar 50% dos receptores se nenhum ligante concorrente (por exemplo, um radioligante) estiver presente. Os valores K_i podem ser logaritmicamente convertidos em valores pK_i (-log K_i), em que valores maiores indicam potência exponencialmente maior.

[0087] O termo “IC₅₀” é a metade da concentração inibitória máxima e denota a concentração de um composto particular exigida para obter 50% de inibição de um processo biológico in vitro. Os valores IC₅₀ podem ser logaritmicamente convertidos em valores p_{IC50} (-log IC₅₀), em que valores maiores indicam potência exponencialmente maior. O valor IC₅₀ não é um valor absoluto, porém depende de condições experimentais, por exemplo, concentrações empregadas, e podem ser convertidos em uma constante de inibição absoluta (K_i) que utiliza a equação de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Outros parâmetros de porcentagem de inibição, como IC₇₀, IC₉₀, etc., podem ser calculados.

[0088] Os termos “composto dessa invenção,” e “compostos da

presente invenção” e “compostos da Fórmula I” incluem compostos das Fórmulas I e estereoisômeros, isômeros geométricos, tautômeros, solvatos, metabólitos, e sais e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis desses.

[0089] Qualquer fórmula ou estrutura fornecida aqui, inclusive os compostos da Fórmula I e II, também se destina a representar hidratos, solvatos, e polimorfos desses compostos, e misturas desses.

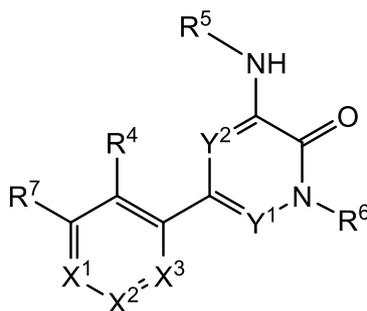
[0090] Qualquer fórmula ou estrutura fornecida aqui, inclusive os compostos da Fórmula I e II, também se destina a representar formas não marcadas bem como formas isotopicamente marcadas dos compostos.

[0091] Os compostos isotopicamente marcados possuem as estruturas mostradas pelas fórmulas fornecidas aqui exceto que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que possui uma massa atômica ou número de massa selecionado. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, e cloro, como, mas sem se limitarem a, 2H (deutério, D), 3H (trítio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, e 125I. Vários compostos isotopicamente marcados da presente invenção, por exemplo, aqueles em que isótopos radioativos como 3H, 13C, e 14C são incorporados. Esses compostos isotopicamente marcados podem ser úteis em estudos metabólicos, estudos cinéticos de reação, técnicas de detecção ou formação de imagens, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) inclusive análises de distribuição tecidual de fármaco ou substrato, ou em tratamento radioativo de pacientes. Os compostos terapêuticos marcados ou substituídos por deutério da invenção podem possuir propriedades de DMPK aprimoradas (metabolismo de fármaco e farmacocinética), referentes à distribuição, metabolismo, e excreção (ADME). A substituição por isótopos mais pesados como deutério pode proporcionar algumas vantagens

terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzidas. Um composto marcado com ^{18}F pode ser útil para estudos PET ou SPECT. Os compostos isotopicamente marcados dessa invenção e pró-fármacos dessa podem ser geralmente preparados ao realizar os procedimentos descritos nos esquemas ou nos exemplos e preparações descritas abaixo ao substituir um reagente isotopicamente marcado facilmente disponível por um reagente não isotopicamente marcado. Ademais, a substituição por isótopos mais pesados, particularmente deutério (isto é, ^2H ou D) pode fornecer algumas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzidas ou um aumento no índice terapêutico. Entende-se que deutério nesse contexto é referido como um substituinte no composto da fórmula (I). A concentração desse isótopo mais pesado, especificamente deutério, pode ser definida por um fator de enriquecimento isotópico. Nos compostos dessa invenção, qualquer átomo não especificamente designado como um isótopo particular se destina a representar qualquer isótopo estável daquele átomo. Exceto onde determinado em contrário, quando uma posição for designada especificamente como “H” ou “hidrogênio”, entende-se que a posição possui hidrogênio em sua composição de abundância isotópica natural. Consequentemente, nos compostos dessa invenção, qualquer átomo especificamente designado como um deutério (D) se destina a representar deutério.

COMPOSTOS DE PIRIDONA DE HETEROARILA E AZA-PIRIDONA

[0092] A presente invenção fornece compostos de piridona de heteroarila e aza-piridona da Fórmula I, inclusive Fórmulas Ia-li, e formulações farmacêuticas desses, que são potencialmente úteis no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por quinase Btk:



inclusive estereoisômeros, tautômeros, ou sais

farmaceuticamente aceitáveis, em que:

X^1 é CR^1 ou N;

X^2 é CR^2 ou N;

X^3 é CR^3 ou N;

em que um ou dois entre X^1 , X^2 , e X^3 são N;

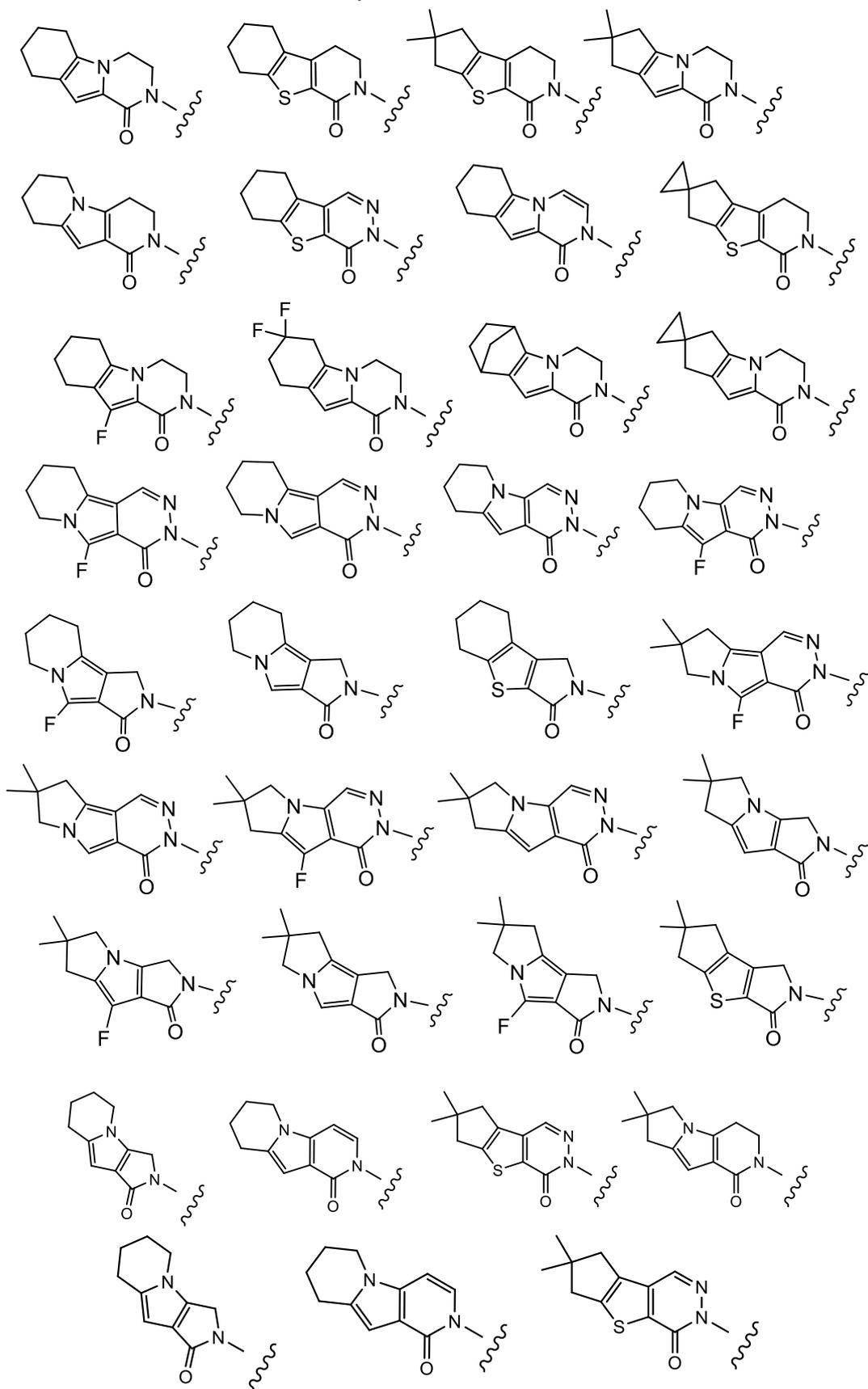
R^1 , R^2 e R^3 são independentemente selecionados a partir de H, F, Cl, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$ e C_1 - C_3 -alquila;

R^4 é selecionado a partir de H, F, Cl, CN, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH(CF_3)OH$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-hidroxiciclopropila, imidazolila, pirazolila, 3-hidroxi-oxetan-3-ila, oxetan-3-ila, e azetidin-1-ila;

R^5 é C_6 - C_{20} arila, C_3 - C_{12} carbociclila, C_2 - C_{20} heterociclila, C_1 - C_{20} heteroarila, $-(C_6-C_{20} \text{ aril})-(C_2-C_{20} \text{ heterociclila})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-(C_2-C_{20} \text{ heterociclila})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-(C_2-C_{20} \text{ heterociclil})-(C_2-C_{20} \text{ heterociclila})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-(C_2-C_{20} \text{ heterociclil})-(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-(C_1-C_6 \text{ alquila})$, $-(C_2-C_{20} \text{ heterociclil})-(C_1-C_6 \text{ alquial})$, $-(C_2-C_{20} \text{ heterociclil})-(C_3-C_{12} \text{ carbociclila})$, $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-(C_3-C_{12} \text{ carbociclila})$, ou $-(C_1-C_{20} \text{ heteroaril})-C(=O)-(C_2-C_{20} \text{ heterociclila})$, opcionalmente substituída;

R^6 é H, F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-NH_2$, ou $-OH$;

R⁷ é selecionado a partir das estruturas:

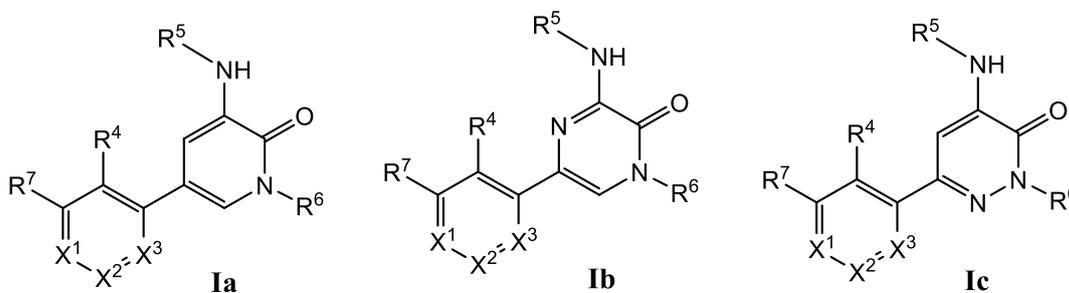


onde a linha ondulada indica o sítio de ligação; e

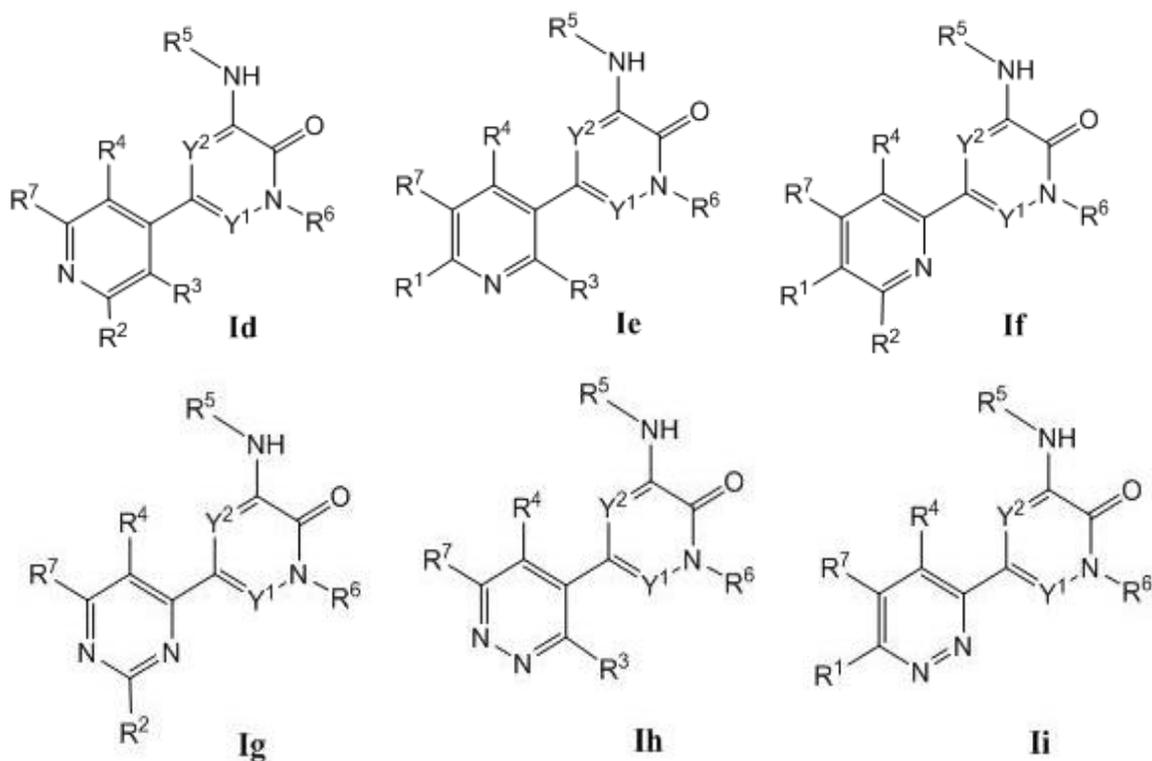
Y^1 e Y^2 são independentemente selecionados a partir de CH e N, onde Y^1 e Y^2 não são, cada um, N;

onde alquila, carbociclila, heterociclila, arila, e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(OH)CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂OP(O)(OH)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH(CH₃)CN, -C(CH₃)₂CN, -CH₂CN, -CO₂H, -COCH₃, -CO₂CH₃, -CO₂C(CH₃)₃, -COCH(OH)CH₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂, -C(CH₃)₂CONH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -N(CH₃)COCH₃, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -NO₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, -OP(O)(OH)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, -SCH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₃H, ciclopropila, oxetanila, azetidinila, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetil, e morfolino.

[0093] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem compostos das Fórmulas **Ia-c**:



[0094] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem compostos das Fórmulas **Id-i**:



[0095] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que X^1 é N, X^1 é N, X^1 é N, X^1 e X^3 são N, X^1 e X^2 são N, ou X^2 e X^3 são N, como mostrado nas Fórmulas **Ic-li**.

[0096] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que R^5 é C_1 - C_{20} heteroarila opcionalmente substituída selecionada a partir de pirazolila, piridinila, pirimidinila, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il, e 1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il).

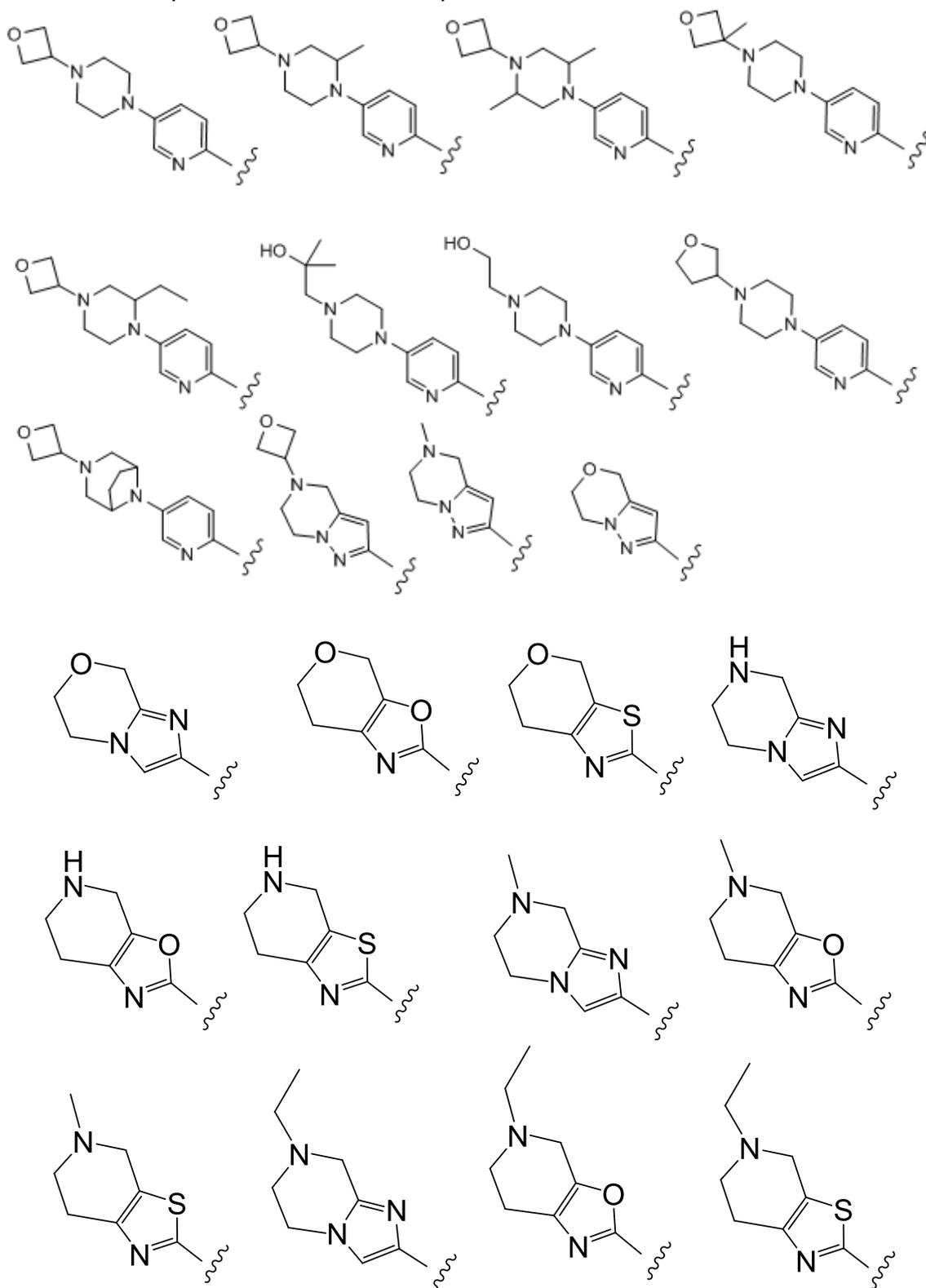
[0097] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que R^5 é $-(C_1-C_{20}$ heteroaril)- $(C_2-C_{20}$ heterociclila) onde heteroaril é piridinila opcionalmente substituída e heterociclila é piperazinila opcionalmente substituída.

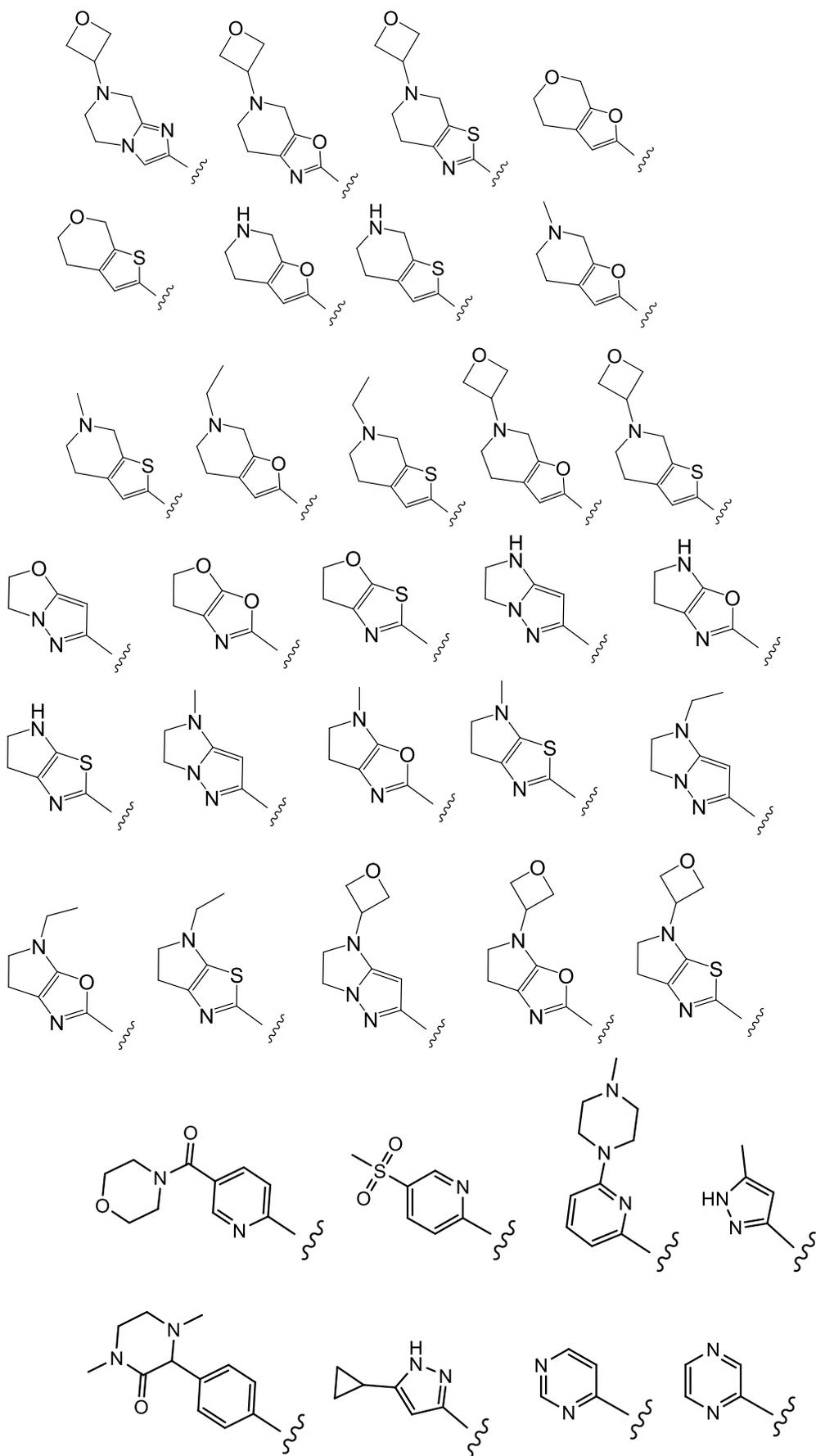
[0098] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que R^5 é fenila, opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados a partir de F, Cl, $-CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropila,

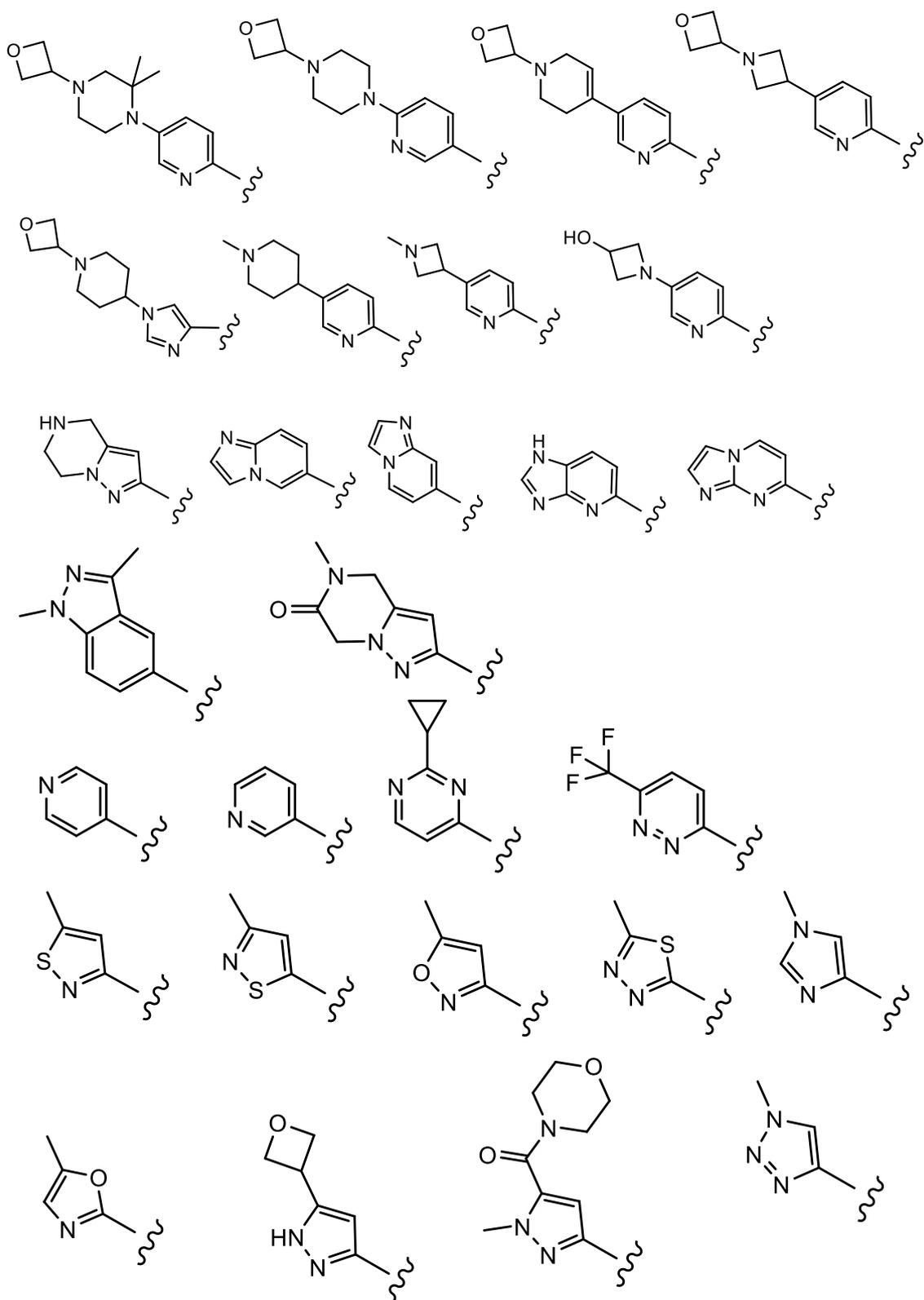
azetidinila, oxetanila, e morfolino.

[0099] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula

I incluem em que R⁵ é selecionado a partir das estruturas:

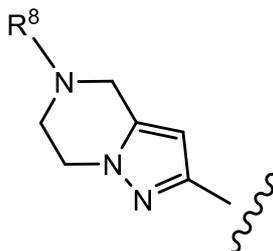






onde a linha ondulada indica o sítio de ligação.

[00100] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que R^5 é:



onde R^8 é selecionado a partir de H, $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH(CH_3)CN$, $-C(CH_3)_2CN$, $-CH_2CN$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, ciclopropila, e oxetanila.

[00101] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que R^6 é CH_3 .

[00102] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem em que Y^1 é CH e Y^2 é N, Y^1 é N e Y^2 é CH, Y^1 e Y^2 são CH, ou Y^1 e Y^2 são CH e R^6 é CH_3 .

[00103] As realizações exemplificativas dos compostos da Fórmula I incluem os compostos nas Tabelas 1 e 2.

[00104] Os compostos da Fórmula I da invenção podem conter centros assimétricos ou quirais, e, portanto, se apresenta e, formas estereoisoméricas diferentes. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, inclusive, mas sem se limitarem a, diastereômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como misturas desses como misturas racêmicas, formam parte da presente invenção.

[00105] Ademais, a presente invenção inclui todos os diastereômeros, inclusive isômeros cis-trans (geométricos) e conformacionais. Por exemplo, se um composto da Fórmula I incorporar uma ligação dupla ou um anel fundido, as formas cis e trans, bem como misturas dessas, são incluídas dentro do escopo da invenção.

[00106] Nas estruturas mostradas aqui, onde a estereoquímica de

qualquer átomo quiral particular não é especificada, então todos os estereoisômeros são contemplados e incluídos como os compostos da invenção. Quando a estereoquímica for especificada por um a cunha sólida ou linha pontilhada que representa uma configuração particular, então o estereoisômero é especificado e definido desse modo.

[00107] Os compostos da presente invenção podem se apresentar sob formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis como água, etanol, e similares, e pretende-se que a invenção inclua as formas solvatadas e não solvatadas.

[00108] Os compostos da presente invenção também podem se apresentar sob formas tautoméricas diferentes, e todas essas formas são incluídas dentro do escopo da invenção. O termo “tautômero” ou “forma tautomérica” se refere a isômeros estruturas de energias diferentes que são interconvertíveis através de uma barreira de baixa energia. Por exemplo, os tautômeros de próton (também conhecidos como tautômeros prototrópicos) incluem interconversões através de migração de um próton, como isomerizações ceto-enol e imina-enamina. Os tautômeros de valência incluem interconversões por reorganização de alguns elétrons de ligação.

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

[00109] As eficácias relativas de compostos da Fórmula I como inibidores de uma atividade enzimática (ou outra atividade biológica) podem ser estabelecidas ao determinar as concentrações nas quais cada composto inibe a atividade a uma extensão predefinida e então compara-se os resultados. Tipicamente, a determinação preferida é a concentração que inibe 50% da atividade em um ensaio bioquímico, isto é, 50% da concentração inibitória ou “IC₅₀”. A determinação de valores IC₅₀ pode ser realizada utilizando técnicas convencionais conhecidas. Em geral, uma IC₅₀ pode ser determinada ao medir a atividade de uma determinada enzima na presença de uma faixa de

concentrações do inibidor sob estudo. Os valores experimentalmente obtidos de atividade enzimática são então representados em gráfico contra as concentrações de inibidor usadas. A concentração do inibidor que mostra 50% de atividade enzimática (como comparado com a atividade na ausência de qualquer inibidor) é adotada como o valor IC_{50} . De maneira análoga, outras concentrações inibitórias podem ser definidas através de determinações apropriadas de atividade. Por exemplo, em alguns cenários, pode ser desejado estabelecer uma concentração inibitória de 90%, isto é, IC_{90} , etc.

[00110] Os compostos da Fórmula I foram testados por um Ensaio de Quinase de Btk bioquímico padrão (Exemplo 901).

[00111] Um procedimento geral de um Ensaio de Quinase de Btk celular padrão que pode ser usado para testar os compostos da Fórmula I é um Ensaio de Btk Celular Ramos (Exemplo 902).

[00112] Um ensaio de proliferação de células B padrão pode ser usado para testar os compostos da Fórmula I com as células B purificadas de baço de camundongos Balb/c (Exemplo 903).

[00113] Um ensaio de proliferação de células T padrão pode ser usado para testar os compostos da Fórmula I com as células T purificadas de baço de camundongos Balb/c (Exemplo 904).

[00114] Um ensaio de inibição CD86 pode ser realizado em compostos da Fórmula I para a inibição de atividade de células B utilizando esplenócitos de camundongo totais purificados de baços de camundongos Balb/c de 8 a 16 semanas de idade (Exemplo 905).

[00115] Um Ensaio de Sobrevivência Celular B-ALL pode ser realizado em compostos da Fórmula I para medir o número de células B-ALL viáveis em cultura (Exemplo 906).

[00116] Um Ensaio de Sangue Total CD69 pode ser realizado em compostos da Fórmula I para determinar a capacidade de compostos inibirem a

produção de CD69 por linfócitos B em sangue total humano ativado ao reticular a superfície IgM com IgM anti-humano de cabra F(ab')₂ (Exemplo 907). CD69 é uma lecitina tipo C tipo II envolvida em migração de linfócitos e secreção de citocina. A expressão de CD69 representa um dos indicadores disponíveis mais precoces de ativação de leucócitos e sua rápida indução ocorre através de ativação transcricional (Vazquez et al (2009) Jour. of Immunology Published October 19, 2009, doi:10.4049/jimmunol.0900839). A inibição dependente de concentração de estimulação de receptor de antígeno por inibidores de Btk seletivos induz a expressão de superfície celular do marcador de ativação de linfócito CD69 (Honigberg et al (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. 107(29):13075-13080). Assim, a inibição de CD69 por inibidores de Btk seletivos pode estar correlacionada à eficácia terapêutica de alguns distúrbios de células B. Os valores IC₇₀ de FACS de Sangue Hu CD69 são exibidos para o compostos exemplificativos da Fórmula I nas Tabelas 1 e 2.

[00117] A atividade citotóxica ou citostática dos compostos exemplificativos da Fórmula I pode ser medida ao: estabelecer uma linhagem celular tumoral de mamíferos em proliferação em um meio de cultura celular, adicionar um composto da Fórmula I, cultivar as células durante um período de cerca de 6 horas a cerca de 5 dias; e medir a viabilidade celular (Exemplo 908). Ensaio *in vitro* baseados em células são usados para medir a viabilidade, isto é, a proliferação (IC₅₀), citotoxicidade (EC₅₀), e indução de apoptose (ativação de caspase) e podem ser úteis para prever a eficácia clínica contra malignidades hematológicas e tumores sólidos.

[00118] A potência *in vitro* das combinações de compostos da Fórmula I com agentes quimioterápicos pode ser medida pelo ensaio de proliferação celular do Exemplo 908; Ensaio de Viabilidade Celular Luminescente CellTiter-Glo[®], comercialmente disponível junto à Promega Corp., Madison, WI. Esse método de ensaio homogêneo está baseado na expressão recombinante

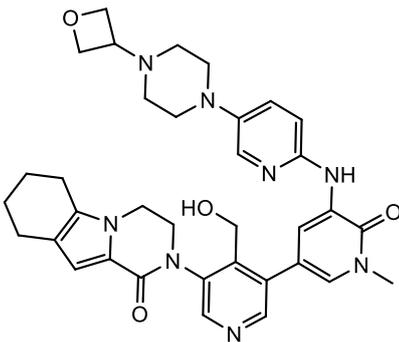
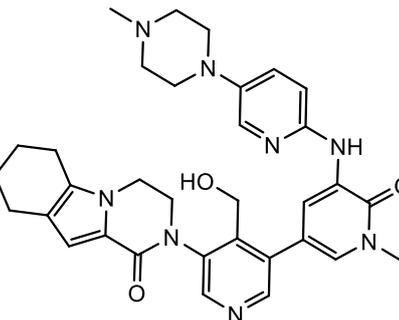
de *Coleoptera* luciferase (US 5583024; US 5674713; US 5700670) e determina o número de células viáveis em cultura com base na quantificação do ATP presente, um indicador de células metabolicamente ativas (Crouch et al (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). O Ensaio CellTiter-Glo® foi conduzido em um formato de 96 ou 384 poços, tornando o mesmo receptivo à varredura de alto desempenho automática (HTS) (free et al (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). O procedimento de ensaio homogêneo envolve adicionar o único reagente (Reagente CellTiter-Glo®) diretamente a células cultivadas em meio suplementado com soro. A lavagem celular, remoção de meio e múltiplas etapas de pipetagem não são exigidos. O sistema detecta apenas 15 células/poço em um formato de 384 poços em 10 minutos após adicionar o reagente e misturar.

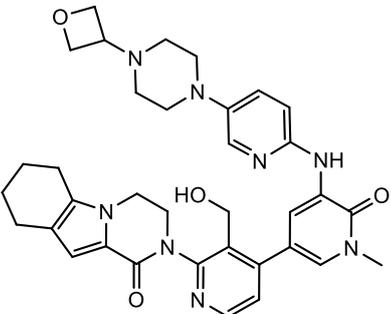
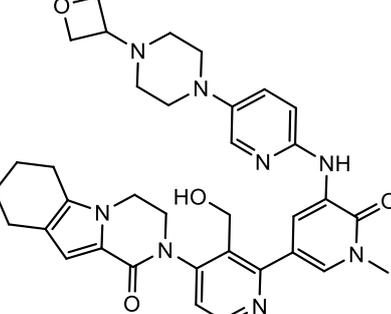
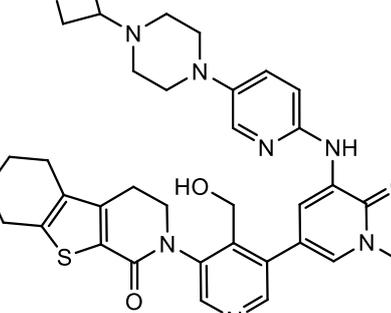
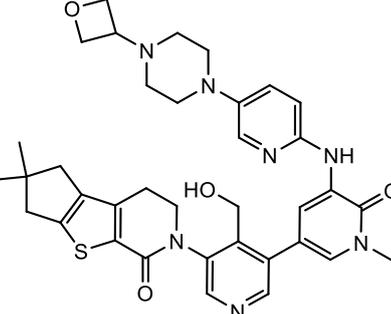
[00119] O formato “add-mix-measure” homogêneo resulta em lise celular e na geração de um sinal luminescente proporcional à quantidade de ATP presente. A quantidade de ATP é diretamente proporcional ao número de células presente em cultura. O Ensaio CellTiter-Glo® gera um sinal luminescente “glow-type”, produzido pela reação de luciferase, que possui uma meia-vida geralmente maior que cinco horas, dependendo do tipo de célula e meio usado. As células viáveis são refletidas em unidades de luminescência relativa (RLU). O substrato, Beetle Luciferin, é oxidativamente descarboxilado por luciferase de vagalume recombinante com conversão concomitante de ATP em AMP e geração de fótons. A meia-vida prolongada elimina a necessidade de usar injetores de reagente e proporciona flexibilidade para processamento de modo contínuo ou em batelada de múltiplas placas. Esse ensaio de proliferação celular pode ser usado com vários formatos de múltiplos poços, por exemplo, formato de 96 ou 384 poços. Os dados podem ser registrados por luminômetro ou dispositivo de imagem de câmera CCD. A produção de luminescência é apresentada como unidades relativas de luz (RLU), medidas ao longo do tempo.

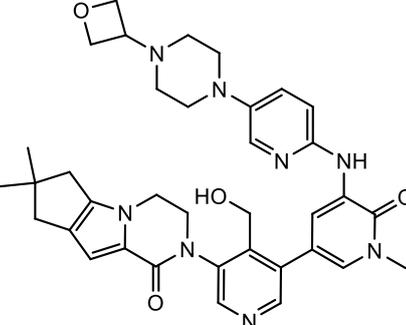
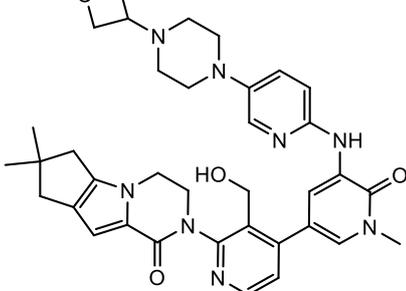
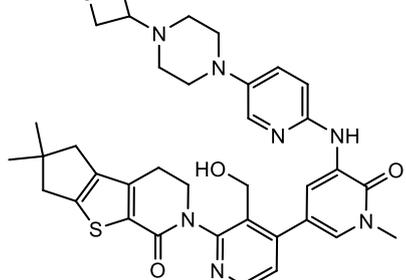
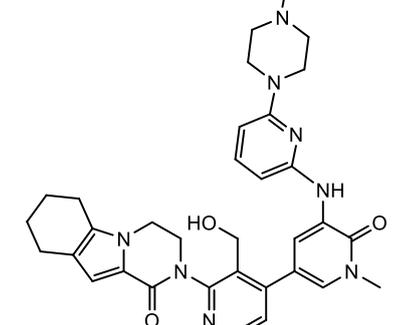
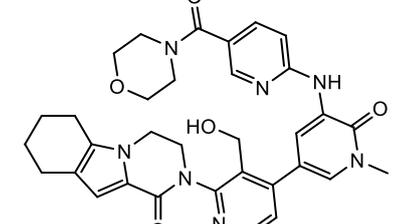
[00120] A eficácia anti-proliferativa dos compostos exemplificativos da Fórmula I e as combinações com agentes quimioterápicos são medidas pelo Ensaio CellTiter-Glo® (Exemplo 908) contra determinadas linhagens celulares tumorais hematológicas. Os valores EC₅₀ são estabelecidos para os compostos e combinações testadas.

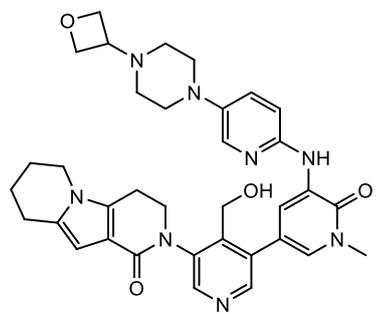
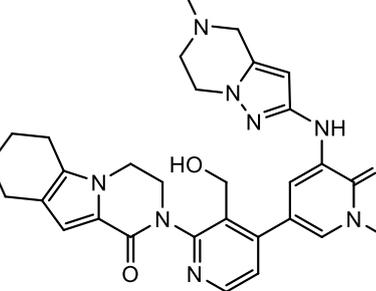
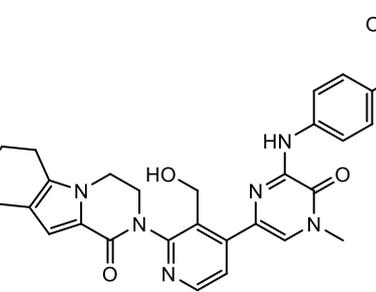
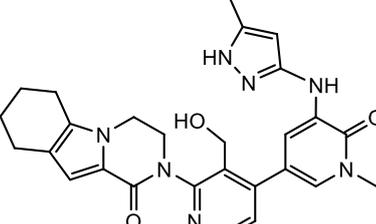
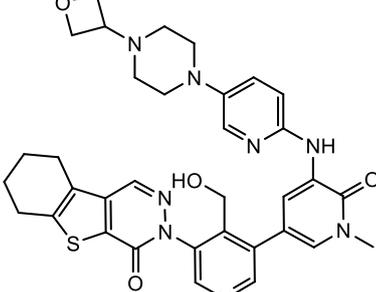
[00121] Os compostos exemplificativos da Fórmula I nas Tabelas 1 e 2 foram produzidos, caracterizados, e testados quanto à inibição de Btk de acordo com os métodos dessa invenção, e possuem as seguintes estruturas e nomes correspondentes (ChemDraw Ultra, Version 9.0.1, e ChemBioDraw, Version 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Quando mais de um nome for associado a um composto ou intermediário da Fórmula I, a estrutura química deve definir o composto.

TABELA 1.

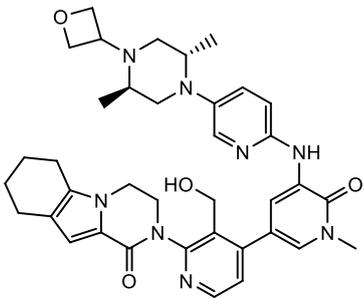
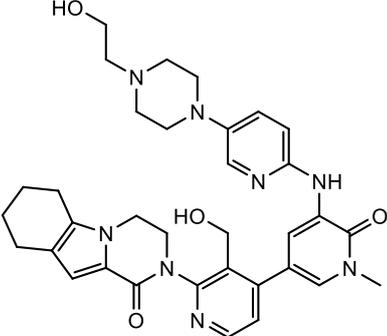
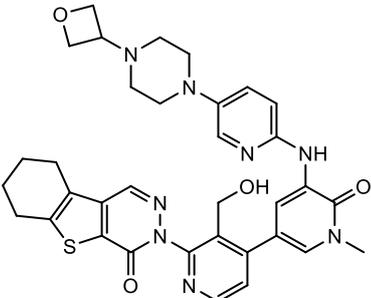
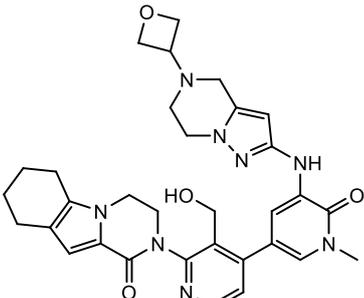
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 101 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 636,74 | 0,132 |
| 102 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 594,71 | 0,132 |

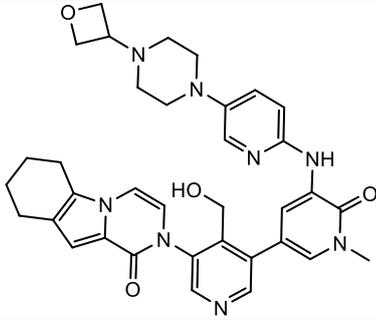
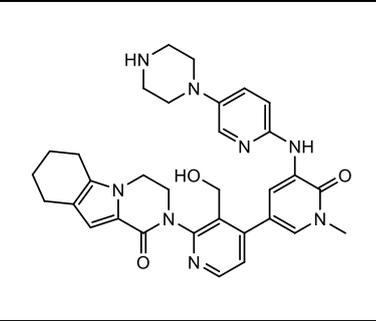
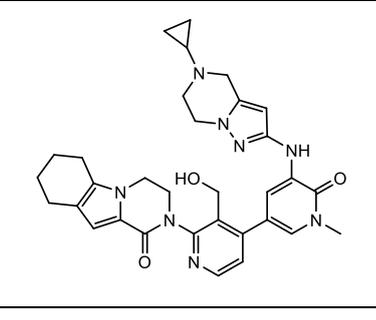
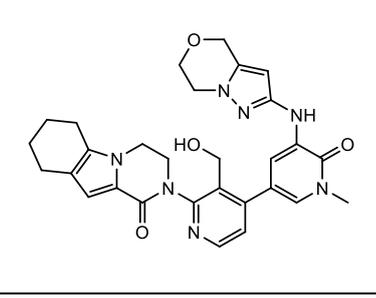
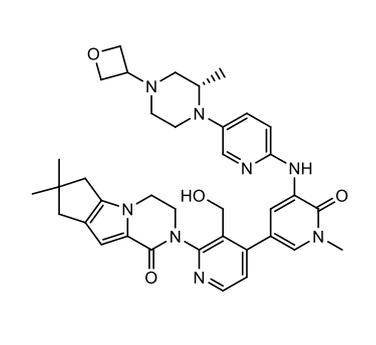
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 103 |  | 2-(3-(Hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 636,74 | 0,0776 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 636,74 | 0,793 |
| 105 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-3,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona | 653,79 | 0,0654 |
| 106 |  | 6-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 667,82 | 0,0576 |

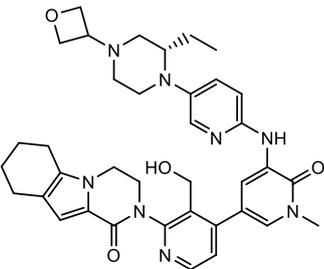
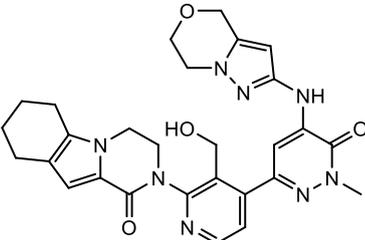
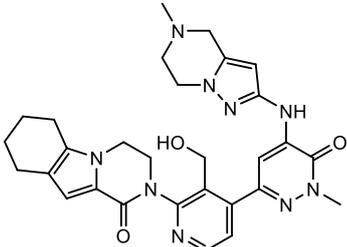
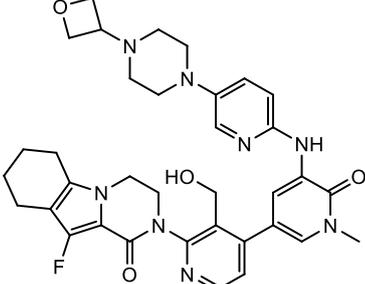
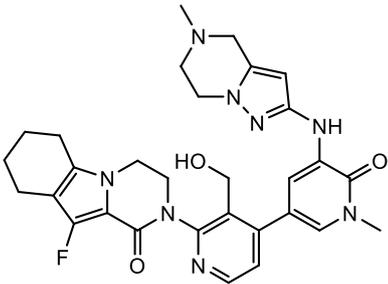
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 107 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 650,77 | 0,0216 |
| 108 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1'-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 650,77 | 0,0319 |
| 109 |  | 6-{3'-Hidroximetil-1'-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 667,82 | 0,0501 |
| 110 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1'-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 594,71 | 2,7 |
| 111 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1'-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 609,68 | 0,131 |

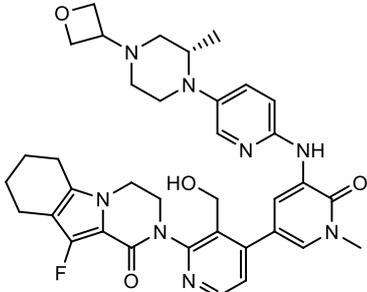
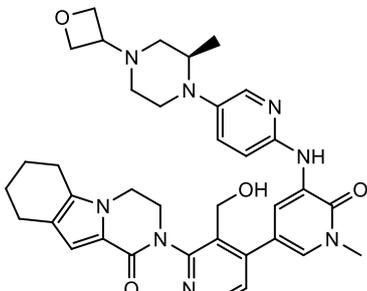
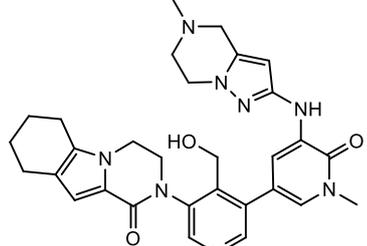
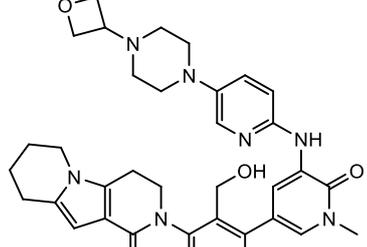
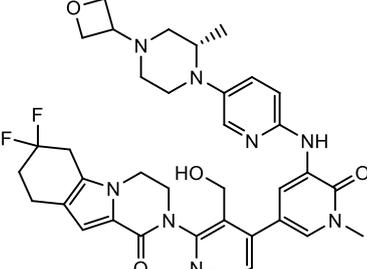
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 112 |  | 2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 636,74 | 0,492 |
| 113 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-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-dihidro-pirazin-2-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 622,72 | 0,0802 |
| 115 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 499,56 | 0,286 |
| 116 |  | 3-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 652,77 | 0,377 |

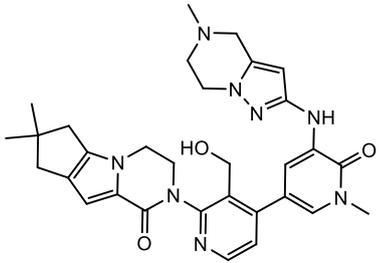
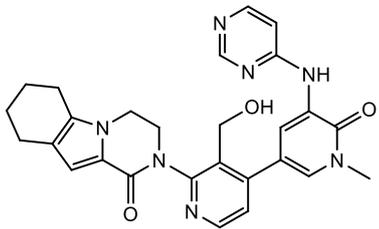
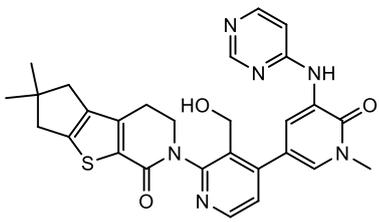
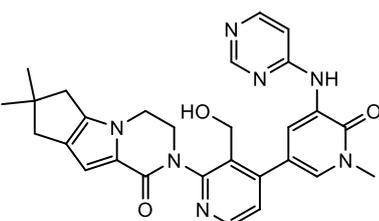
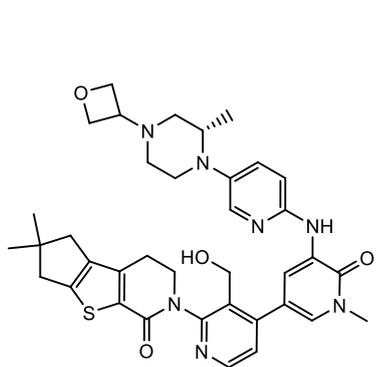
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|-----------|--|----------|----------------------------------|
| 117 | | 2-[3'-Hidroximetil-5-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 574,65 | 0,396 |
| 118 | | 2-[5-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 525,60 | 0,608 |
| 119 | | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 650,77 | 0,0356 |
| 120 | | 2-(3'-Hidroximetil-5-{5-[4-(2-hydroxy-2-metil-propil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 652,79 | 0,283 |
| 121 | | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 634,73 | 0,0323 |

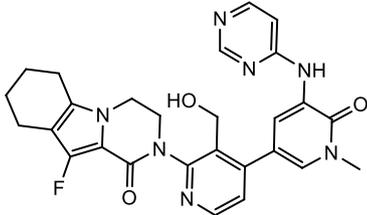
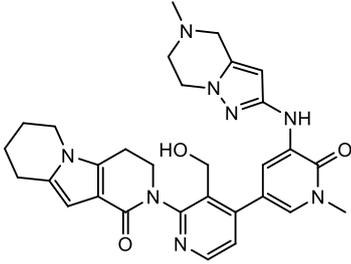
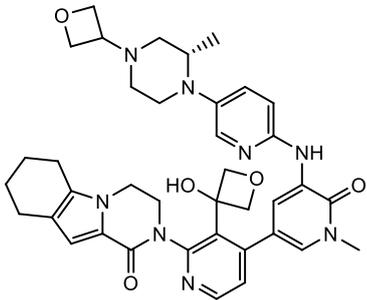
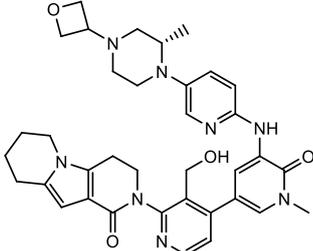
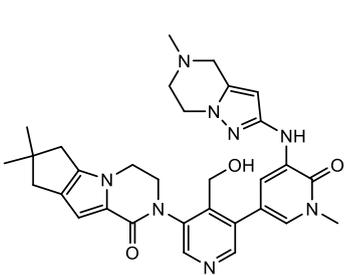
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 122 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 664,80 | 0,0127 |
| 123 |  | 2-(5-{5-[4-(2-Hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 624,73 | 0,0331 |
| 124 |  | 3-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 652,77 | 0,0362 |
| 125 |  | 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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 596,68 | 0,0873 |

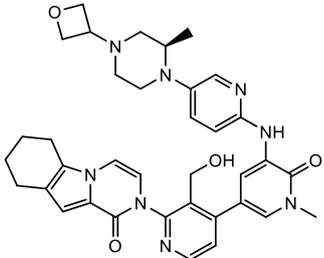
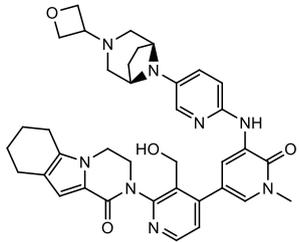
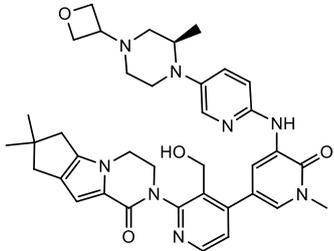
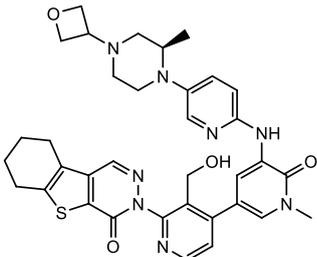
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 126 |  | 2-{4-Hidroxiometil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 634,73 | 0,138 |
| 127 |  | 2-[3'-Hidroxiometil-1'-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 580,68 | 0,141 |
| 128 |  | 2-[5-(5-Ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1'-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 580,68 | 0,0918 |
| 129 |  | 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1'-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-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'-oxo-1,6-dihidro-[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 | 664,80 | 0,012 |

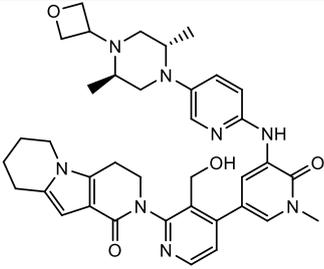
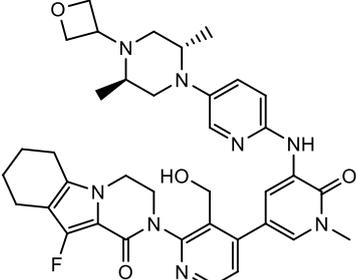
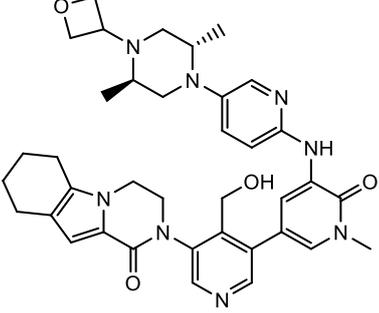
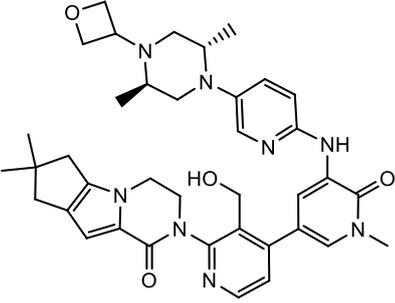
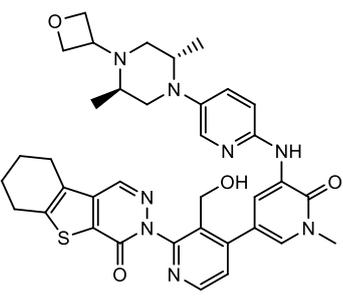
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 131 |  | 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 664,80 | 0,0155 |
| 132 |  | 2-{4-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 542,59 | 0,263 |
| 133 |  | 2-{3-Hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-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-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 654,73 | 0,0944 |
| 135 |  | 10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 572,63 | 0,107 |

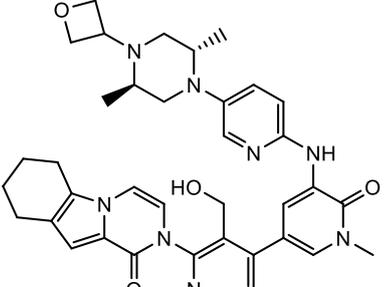
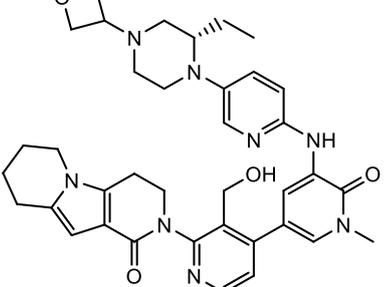
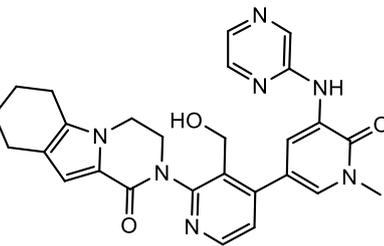
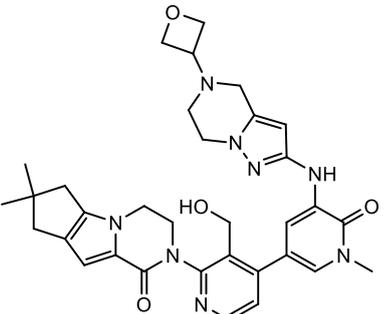
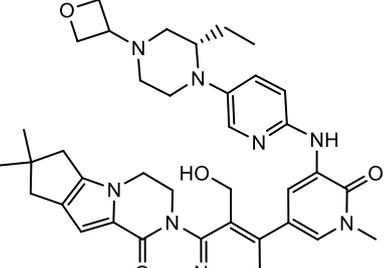
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 136 |  | 10-Fluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 668,76 | 0,030 |
| 137 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 650,77 | 0,0646 |
| 138 |  | 2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 554,64 | 0,353 |
| 139 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 636,74 | 0,326 |
| 140 |  | 7,7-Difluoro-2-{3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 686,75 | 0,308 |

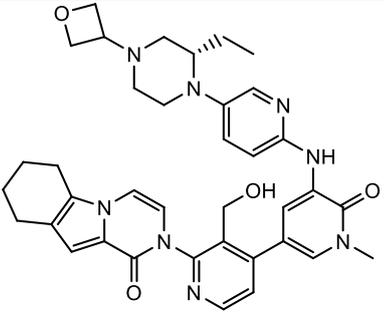
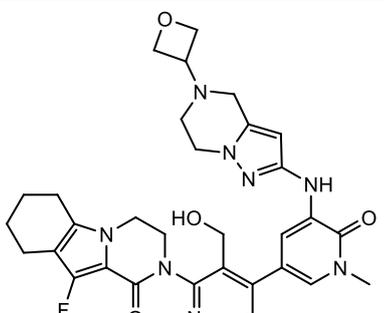
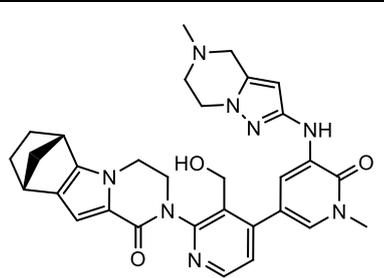
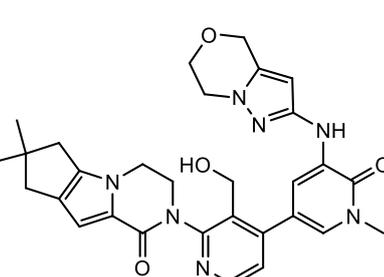
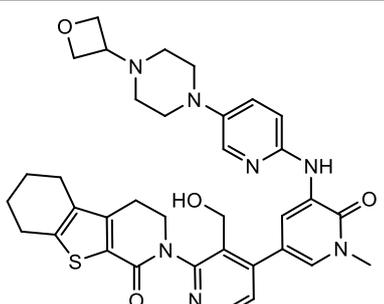
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 141 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 568,67 | 0,0266 |
| 142 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 497,55 | 2,1 |
| 143 |  | 6-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 528,63 | 0,0309 |
| 144 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[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 | 511,58 | 0,106 |
| 145 |  | 6-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4]bipiridinil-2'-il}-2,2-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 681,85 | 0,0147 |

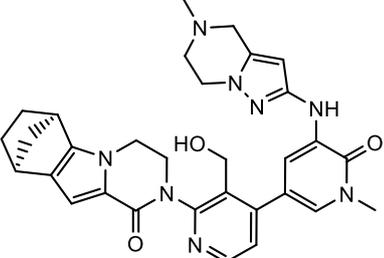
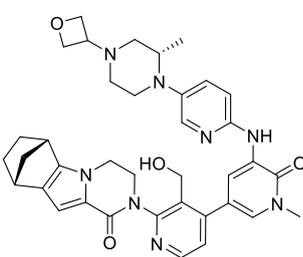
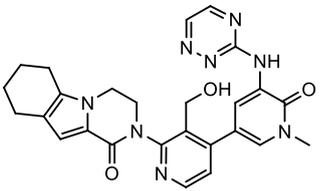
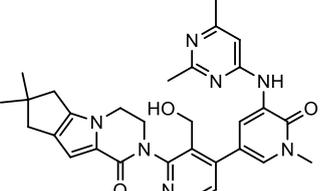
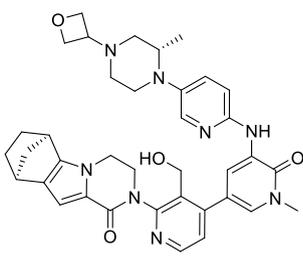
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 146 |  | 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 515,54 | 0,0856 |
| 147 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 554,64 | 0,32 |
| 148 |  | 2-{3'-(3-Hidróxi-oxetan-3-il)-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 692,81 | 5 |
| 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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 650,77 | 0,0454 |
| 150 |  | 2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 568,67 | 0,0316 |

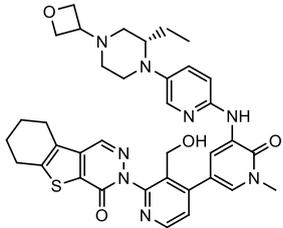
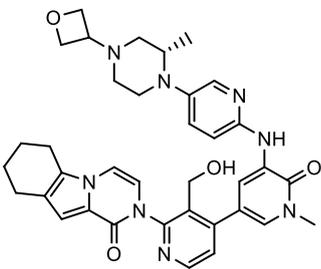
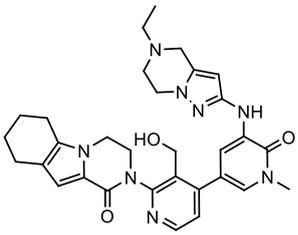
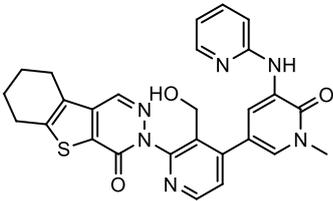
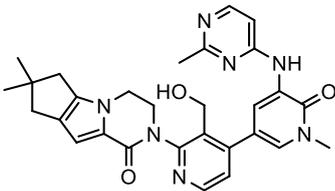
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 151 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 648,75 | 0,0455 |
| 152 |  | 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-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 662,78 | 0,188 |
| 153 |  | 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 664,80 | 0,0238 |
| 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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 666,79 | 0,0374 |

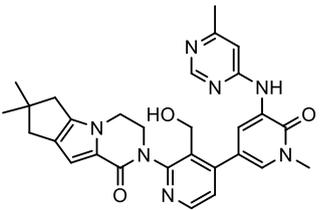
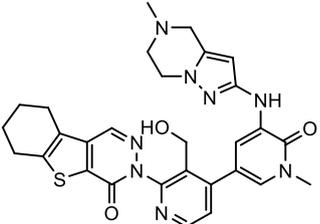
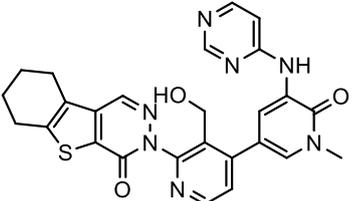
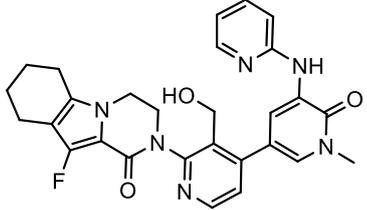
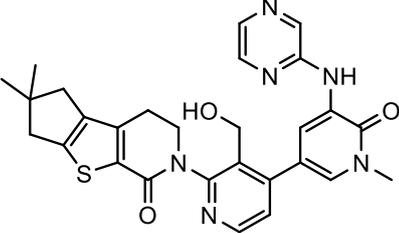
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 155 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 664,80 | 0,0454 |
| 156 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 682,79 | 0,0145 |
| 157 |  | 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-4-hidroximetil-1'-metil-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 664,80 | 0,0298 |
| 158 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 678,82 | 0,020 |
| 159 |  | 3-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 680,82 | 0,082 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 160 |  | 2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 662,78 | 0,0547 |
| 161 |  | 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,3,5,6,7,8-hexaidro-4H-2,4b-diaza-fluoren-1-ona | 664,80 | 0,064 |
| 162 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-il-amino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 497,55 | 0,434 |
| 163 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 610,71 | 0,0228 |
| 164 |  | 2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 678,82 | 0,029 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona | 662,78 | 0,0417 |
| 166 |  | 10-Fluoro-2-[3'-hidroximetil-1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-3,4,6,7,8,9-hexaidro-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-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 566,65 | 0,119 |
| 168 |  | 2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-3,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-benzo[4,5]tieno[2,3-c]piridin-1-ona | 653,79 | 0,206 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|---|----------|----------------------------------|
| 170 |  | 2-(3-(hidroximetil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidro-6,9-metanopirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 566,65 | 0,335 |
| 171 |  | (1S,11R)-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 ^{2,10} ,0 ^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona | 662,78 | 0,036 |
| 172 |  | 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-hexaidropirazino[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-dihidro-[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 | 539,63 | 1 |
| 174 |  | (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 ^{2,10} ,0 ^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona | 662,78 | 0,101 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| | | ona | | |
| 175 |  | 3-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 680,82 | 0,0466 |
| 176 |  | (S)-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-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 648,75 | 0,0375 |
| 177 |  | 2-(4-(5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 568,67 | 0,107 |
| 178 |  | 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-il-amino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-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-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 525,60 | 0,209 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 180 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[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 | 525,60 | 0,245 |
| 181 |  | 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]piridazin-4-ona | 570,67 | 0,144 |
| 182 |  | 3-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-6,7,8,9-tetrahidro-3H-benzo[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-dihidropiridin-3-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[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-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-2,2-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-1H,4H-8-tia-6-aza-ciclopenta[a]inden-7-ona | 528,63 | 0,601 |

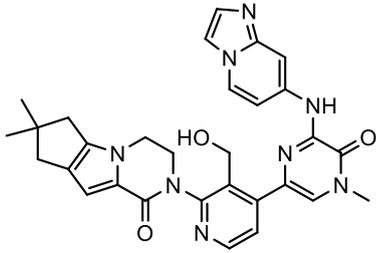
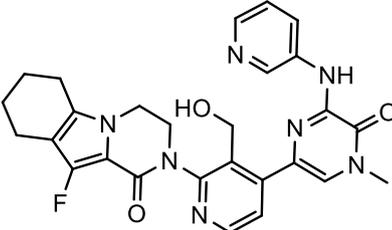
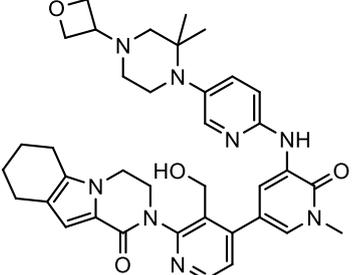
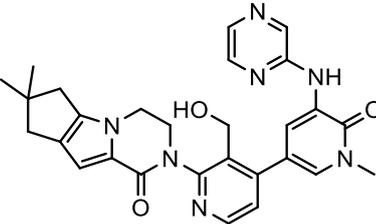
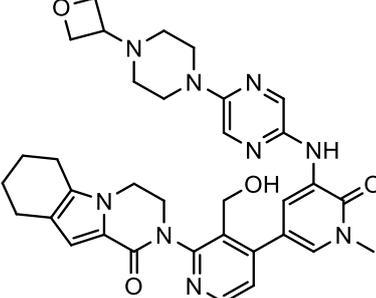
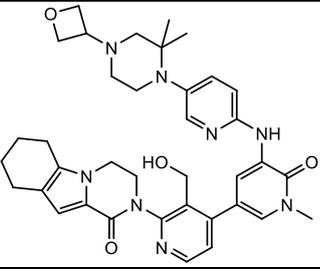
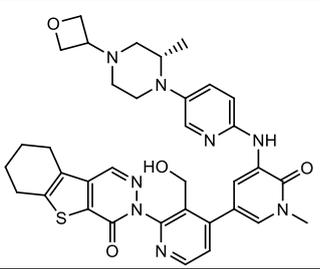
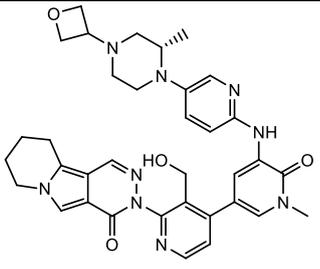
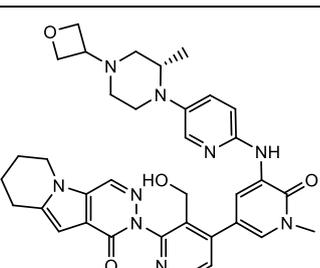
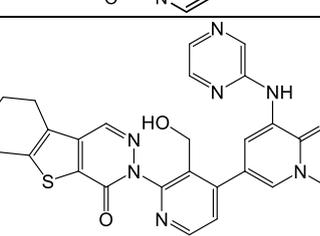
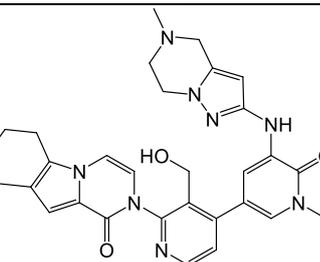
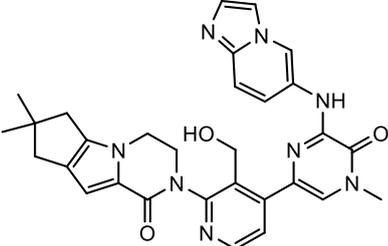
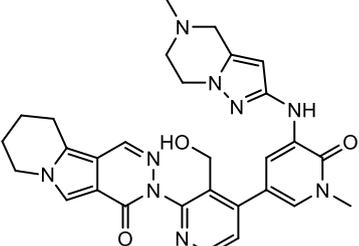
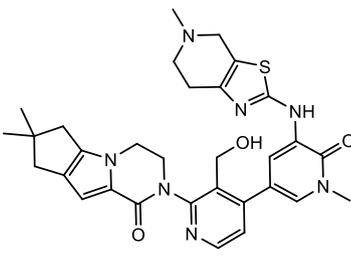
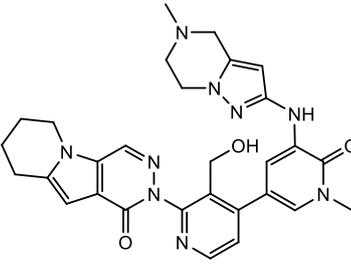
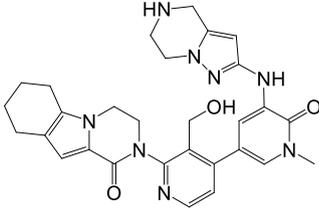
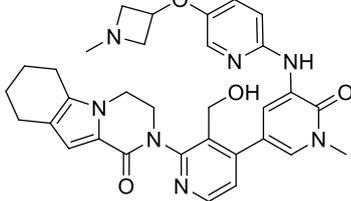
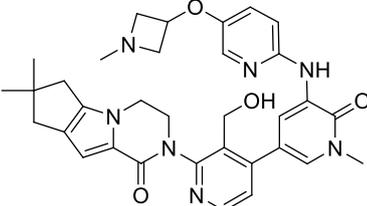
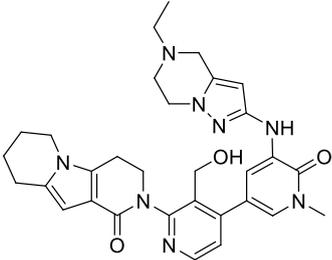
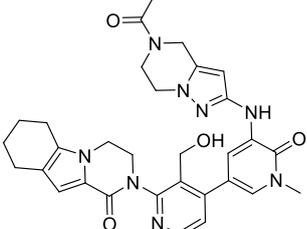
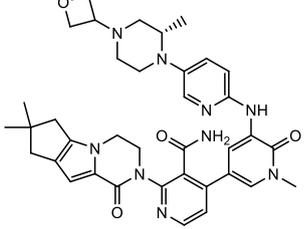
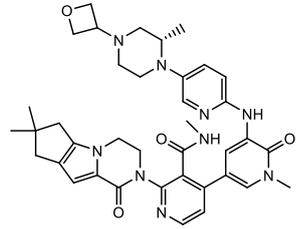
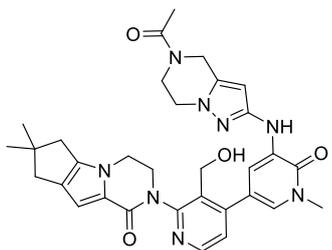
| No. | Estrutura | Nome IUPAC_ | Peso Mol | FACS IC70 de Sangue CD69 Hu (µM) |
|-----|---|--|----------|----------------------------------|
| 185 |  | 2-{3-Hidroximetil-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-7-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-piridin-2-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 550,61 | 1,3 |
| 186 |  | 10-fluoro-2-(3-(hidroximetil)-4-(4-metil-5-oxo-6-(piridin-3-ilamino)-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 515,54 | 1,6 |
| 187 |  | 2-(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)-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 664,80 | 0,0451 |
| 188 |  | 2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahydro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 511,57 | 0,601 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona | 637,73 | 0,652 |

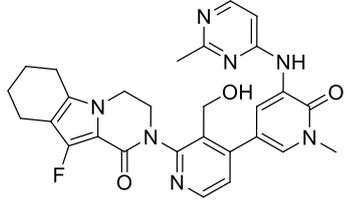
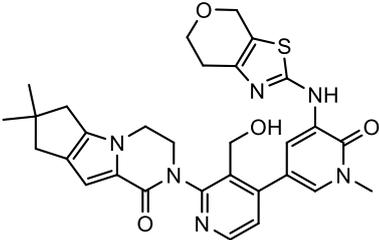
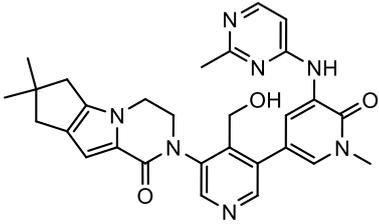
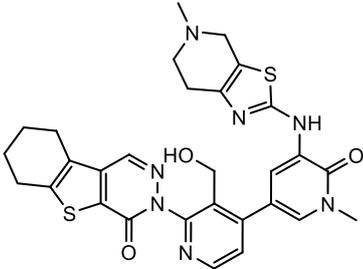
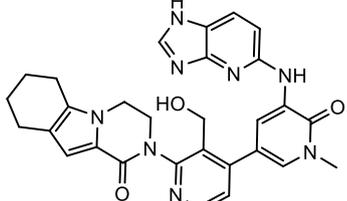
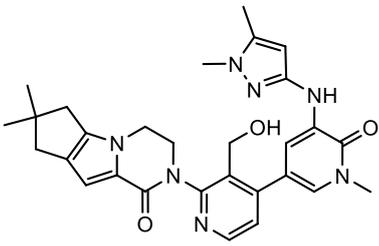
TABELA 2.

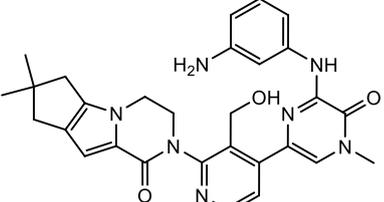
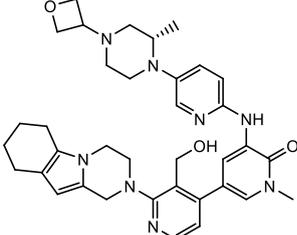
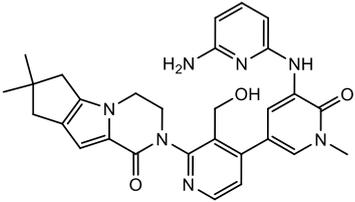
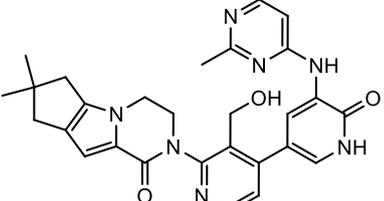
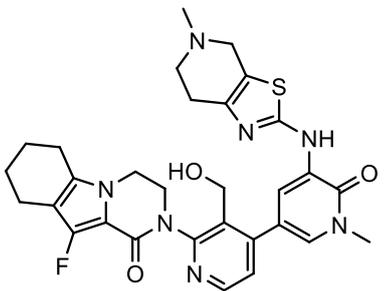
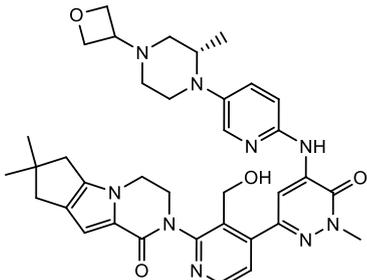
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 190 |  | 2-[4-[5-[[5-[2,2-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,0704 |
| 191 |  | 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-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,0435 |
| 192 |  | 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-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona | 1,1 |
| 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-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona | 0,0995 |
| 194 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 1,2 |
| 195 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-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 | 0,101 |

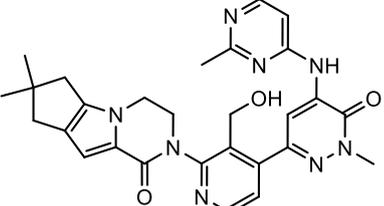
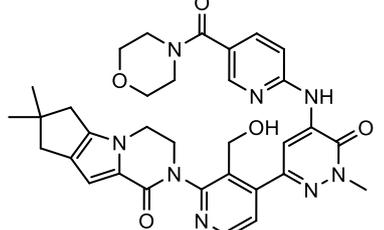
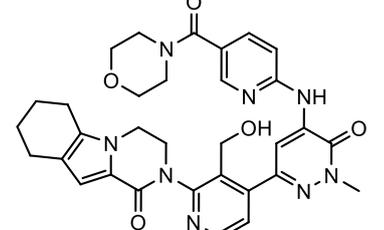
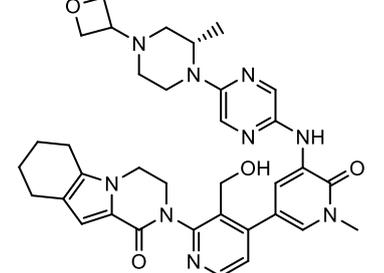
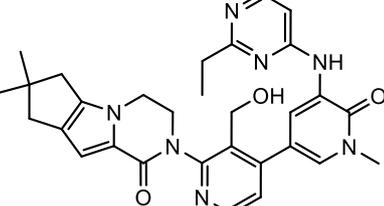
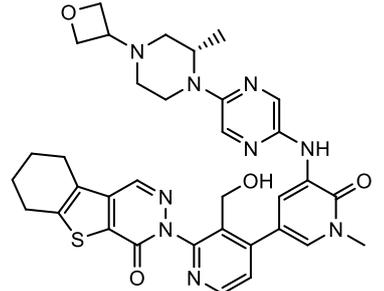
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|-----------|--|-------------------------------|
| 196 | | 3-[4-[5-[(2-ciclopropilpirimidin-4-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,325 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 2,3 |
| 198 | | 3-[3-(hidroximetil)-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-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona | 6 |
| 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,934 |
| 200 | | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,636 |

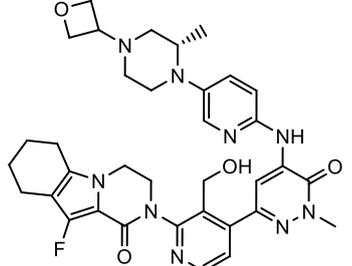
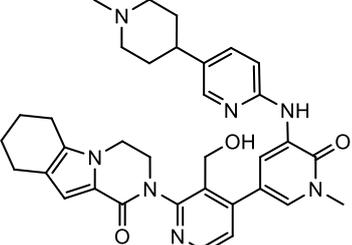
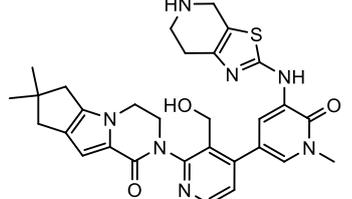
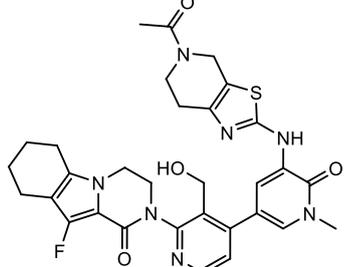
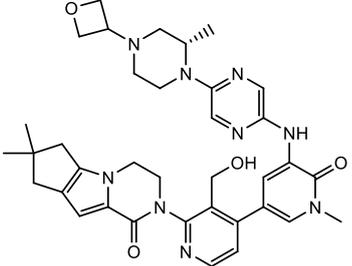
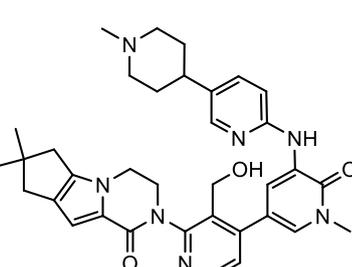
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 201 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[6-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 3,3 |
| 202 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4-ona | 7,3 |
| 203 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0605 |
| 204 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropiridazino[4,5-b]indolizin-1-ona | 0,436 |
| 205 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,114 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,15 |

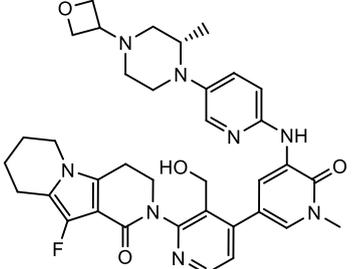
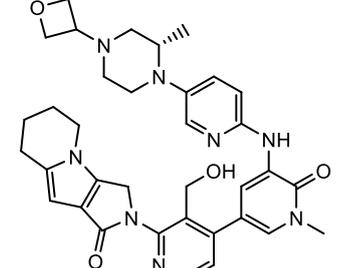
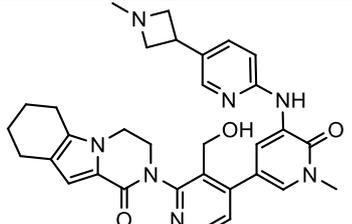
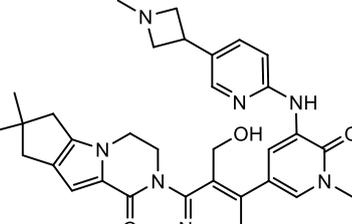
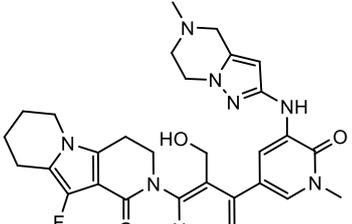
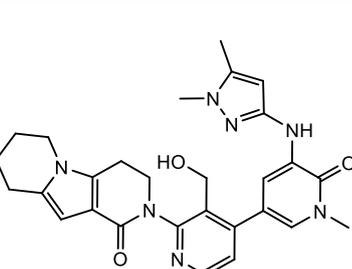
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 207 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidina-3-il)oxi-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0414 |
| 208 |  | 2-[4-[5-[(5-etil-6,7-dihidro-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-hexaidropirido[3,4-b]indolizina-1-ona | 0,58 |
| 209 |  | 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-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-hexaidropiridino[1,2-a]indol-1-ona | 0,116 |
| 210 |  | 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida | 0,914 |
| 211 |  | 2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-N-metil-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]piridina-3-carboxamida | 2,1 |
| 212 |  | 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0152 |

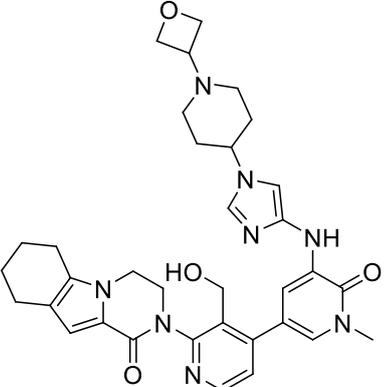
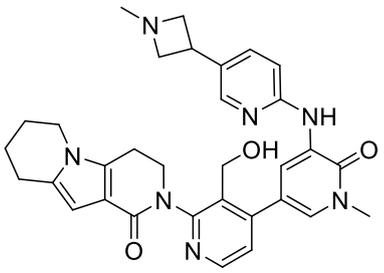
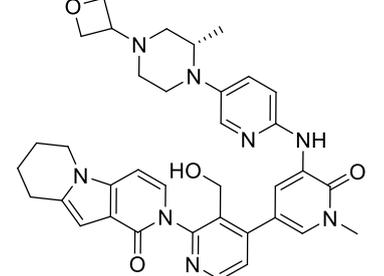
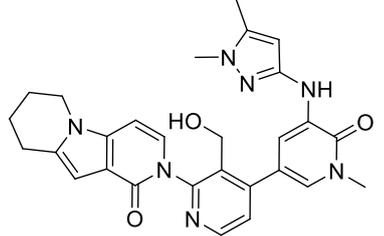
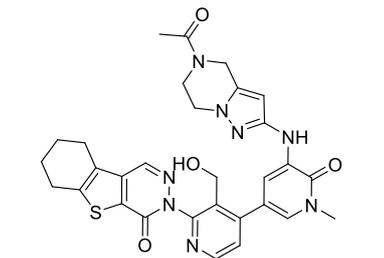
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 213 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,62 |
| 214 |  | 3-[4-[5-(6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,124 |
| 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,457 |
| 216 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,357 |
| 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-hexaidropirazino[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-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0741 |

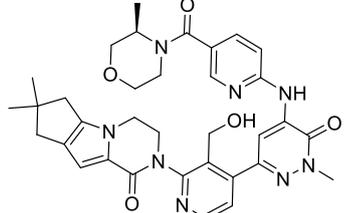
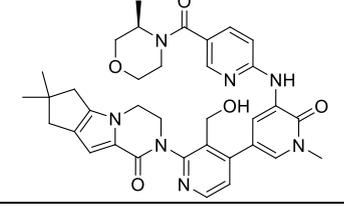
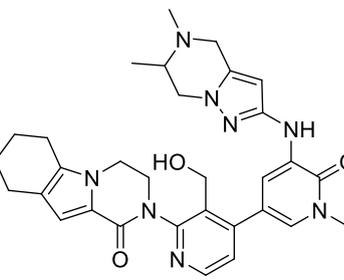
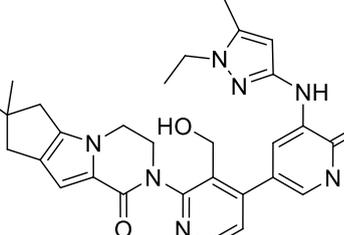
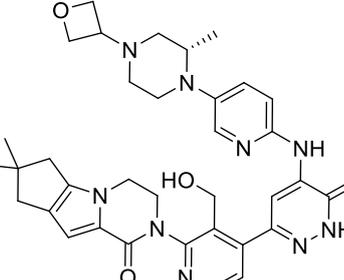
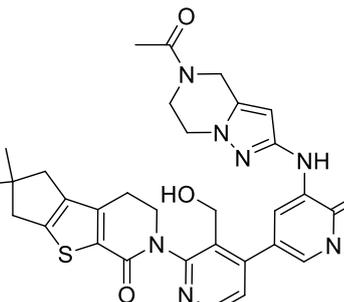
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 219 |  | 3-[4-[6-(3-aminoanilino)-4-metil-5-oxo-pirazin-2-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,204 |
| 220 |  | 5-[2-(3,4,6,7,8,9-hexaidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-3-(hidroximetil)-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-tetrahidrociclopenta[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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,178 |
| 223 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0307 |

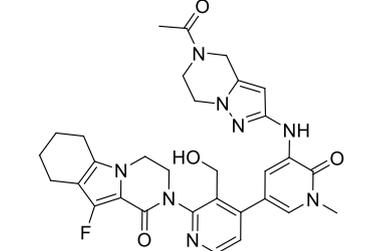
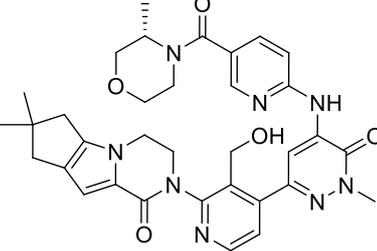
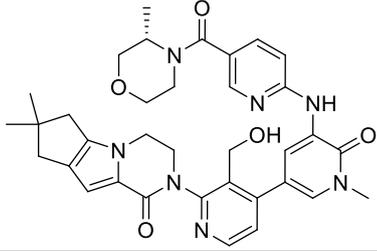
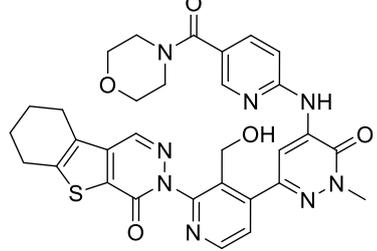
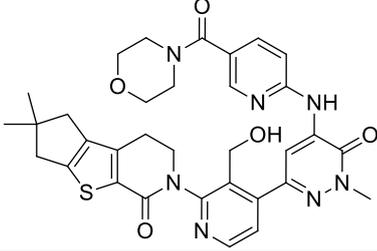
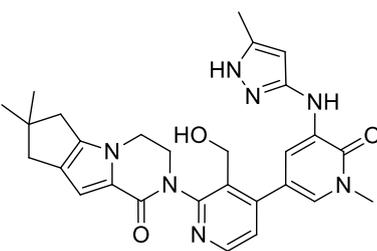
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 225 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(2-metilpirimidin-4-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,766 |
| 226 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,117 |
| 227 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,73 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,369 |
| 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,583 |
| 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-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,179 |

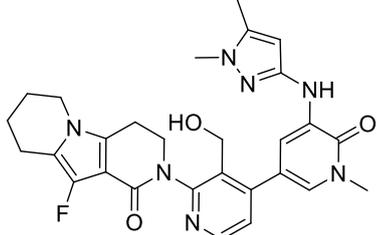
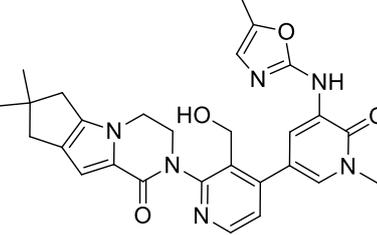
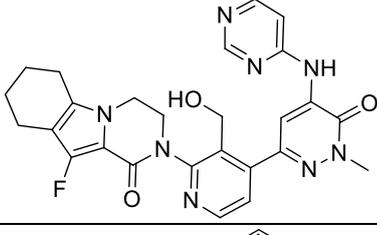
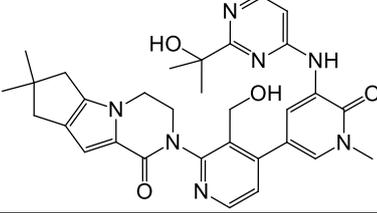
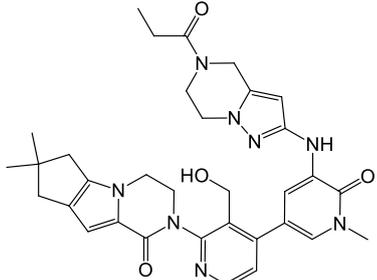
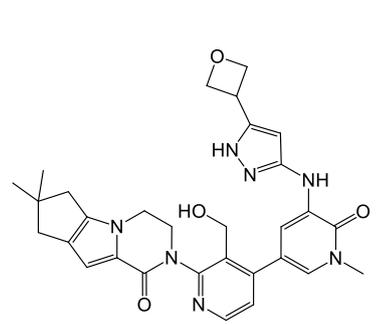
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 231 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,0624 |
| 232 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,0518 |
| 233 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0657 |
| 234 |  | 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,183 |
| 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,112 |
| 236 |  | 3-[3-(hidroximetil)-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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0336 |

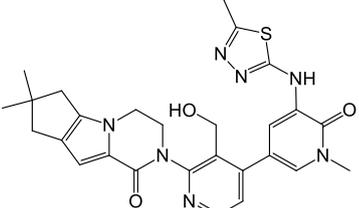
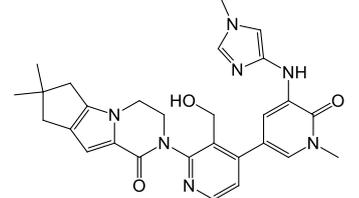
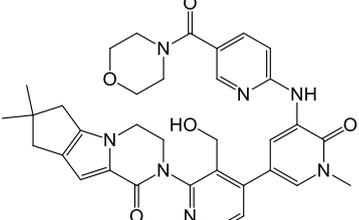
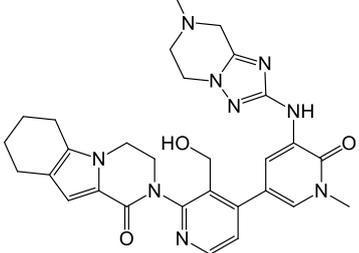
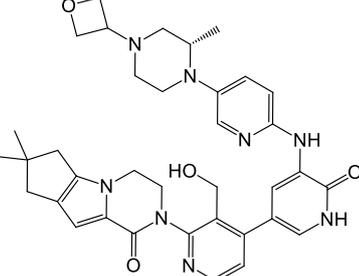
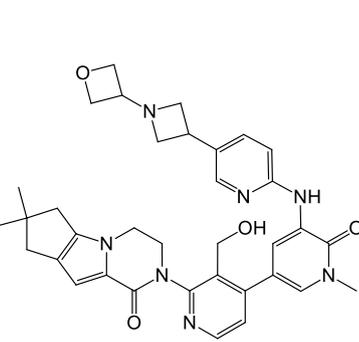
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 237 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,0461 |
| 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-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-b]indolizin-3-ona | 5 |
| 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,153 |
| 240 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidín-3-il)-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 | 0,0229 |
| 241 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[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-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 1,2 |

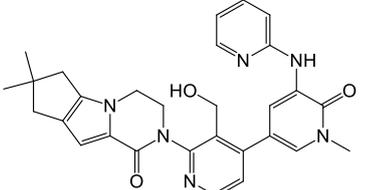
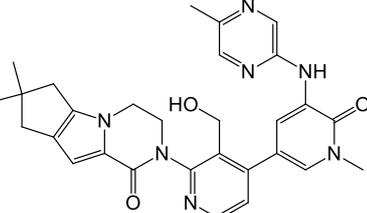
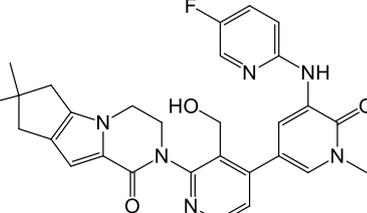
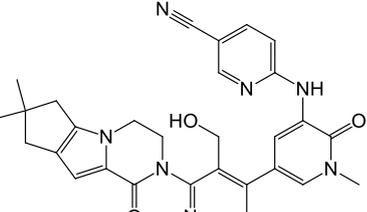
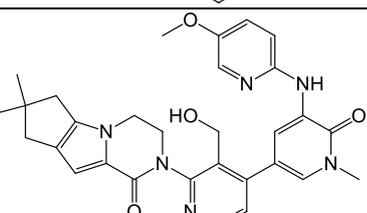
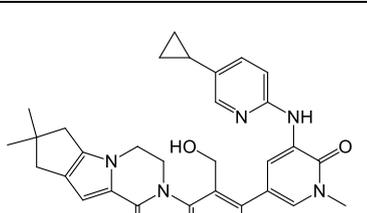
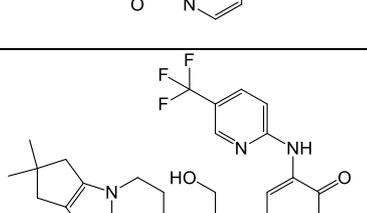
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 243 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-[1-(oxetan-3-il)-4-piperidil]imidazol-4-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 2,8 |
| 244 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(1-metilazetidin-3-il)-2-piridil]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,138 |
| 245 |  | 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-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,065 |
| 246 |  | 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 1,7 |
| 247 |  | 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,145 |

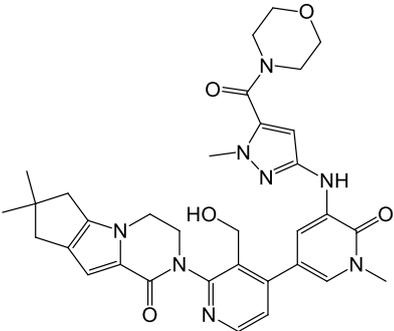
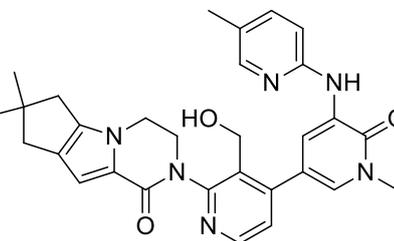
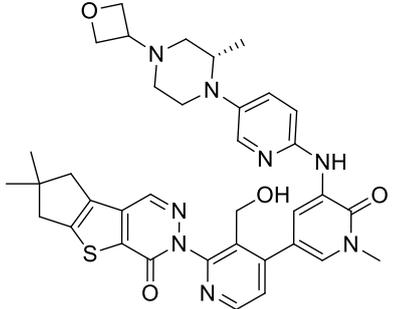
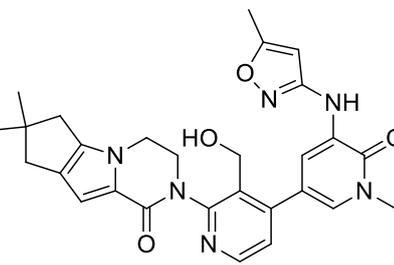
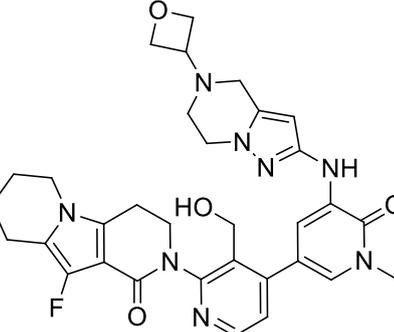
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 248 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0703 |
| 249 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3R)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-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 | 0,0177 |
| 250 |  | 2-[4-[5-[(5,6-dimetil-6,7-dihidro-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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,171 |
| 251 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,252 |
| 252 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0164 |
| 253 |  | 3-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-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-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,0373 |

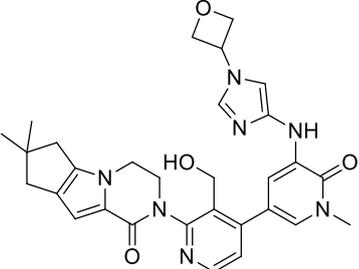
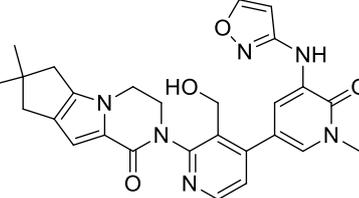
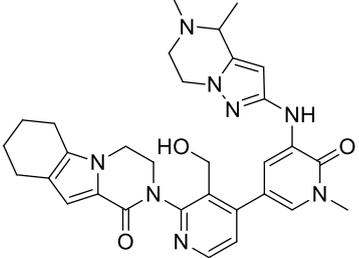
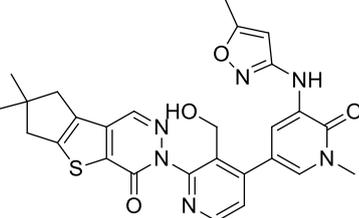
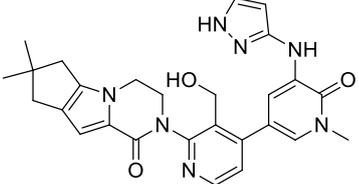
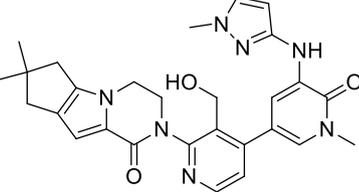
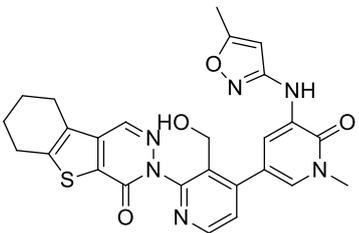
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 254 |  | 2-[4-[5-[(5-acetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,094 |
| 255 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,08 |
| 256 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[(3S)-3-metilmorfolina-4-carbonil]-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 | 0,0216 |
| 257 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-6,7,8,9-tetrahidrobenzotiofeno[2,3-d]piridazin-4-ona | 0,646 |
| 258 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-2-piridil]amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,301 |
| 259 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0606 |

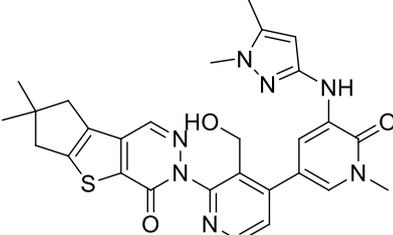
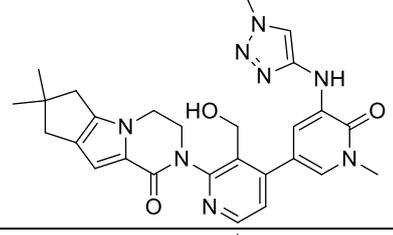
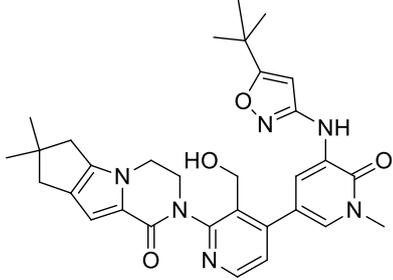
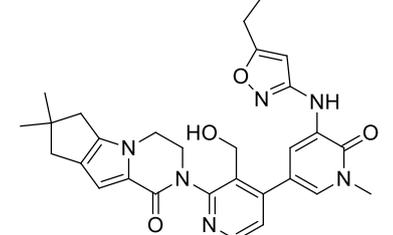
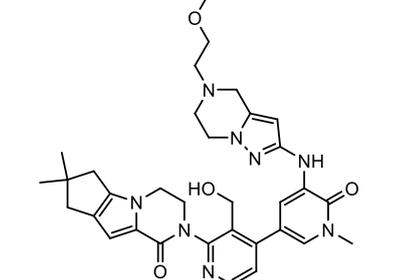
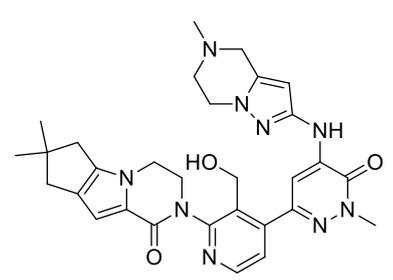
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 260 |  | 2-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 2,9 |
| 261 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metiloxazol-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,577 |
| 262 |  | 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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 2,2 |
| 263 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[2-(1-hidróxi-1-metil-etil)pirimidin-4-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,653 |
| 264 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[(5-propanoyl-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0091 |
| 265 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0293 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 266 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,225 |
| 267 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,212 |
| 268 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(morfolina-4-carbonil)-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 | 0,0251 |
| 269 |  | 2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(7-metil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 5,9 |
| 270 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0245 |
| 271 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-[1-(oxetan-3-il)azetidina-3-il]-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 | 0,034 |

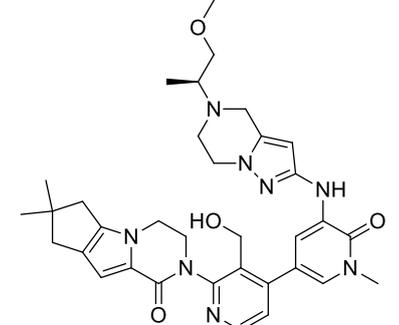
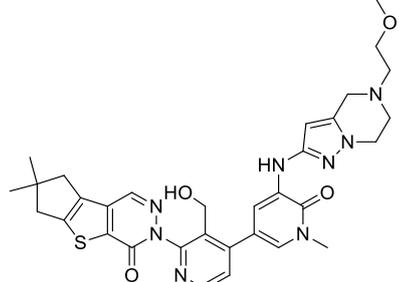
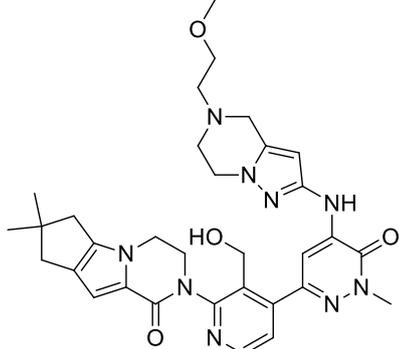
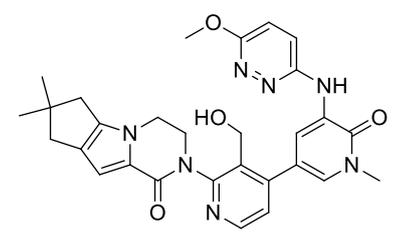
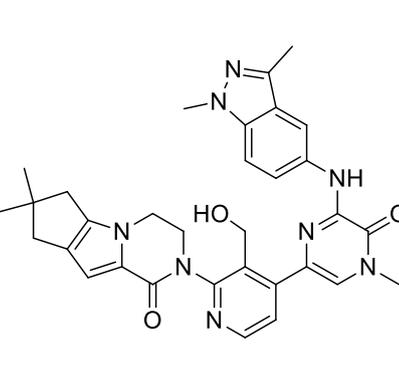
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 272 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(2-piridilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,299 |
| 273 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,466 |
| 274 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,423 |
| 275 |  | 6-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]piridina-3-carbonitrila | 0,358 |
| 276 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[(5-metóxi-2-piridil)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,339 |
| 277 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 3,2 |
| 278 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 2,1 |

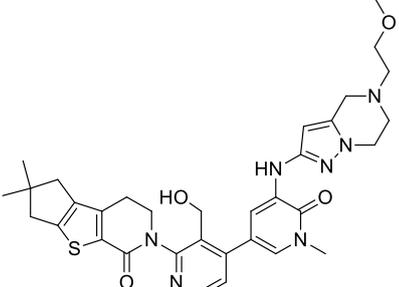
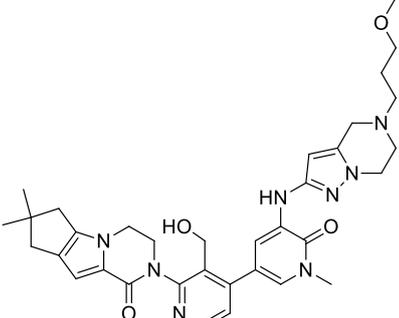
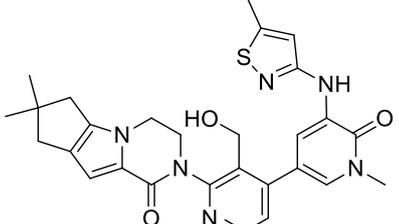
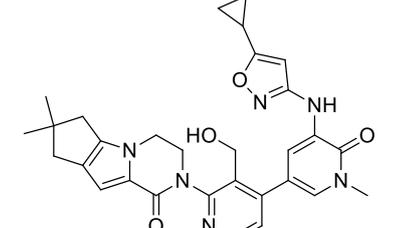
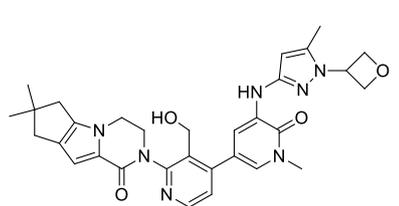
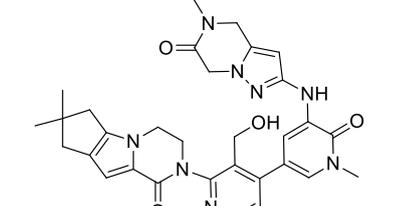
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 279 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(morfolina-4-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0141 |
| 280 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,718 |
| 281 |  | 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-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,0174 |
| 282 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,143 |
| 283 |  | 10-fluoro-2-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[5-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,131 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 284 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,175 |
| 285 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,167 |
| 286 |  | 2-[4-[5-[(4,5-dimetil-6,7-dihidro-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-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,127 |
| 287 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,229 |
| 288 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-(1H-pirazol-3-ilamino)-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,214 |
| 289 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,113 |
| 290 |  | 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 | 0,843 |

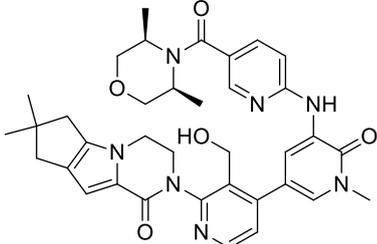
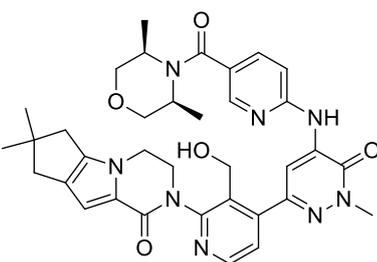
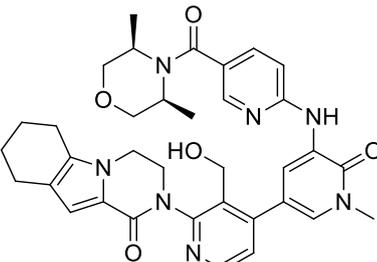
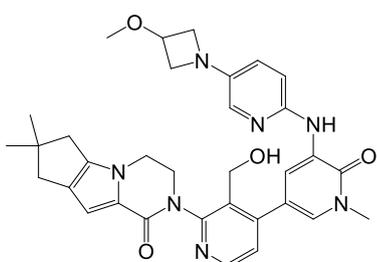
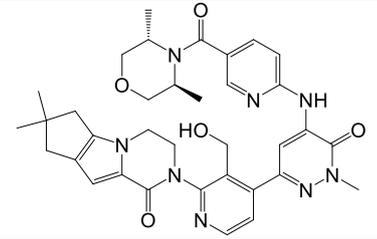
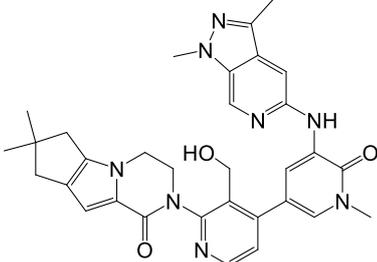
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 291 |  | 3-[4-[5-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,118 |
| 292 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-4-il)amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0691 |
| 293 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,276 |
| 294 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,134 |
| 295 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0193 |
| 296 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[(5-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]-6-oxo-piridazin-3-il]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,14 |

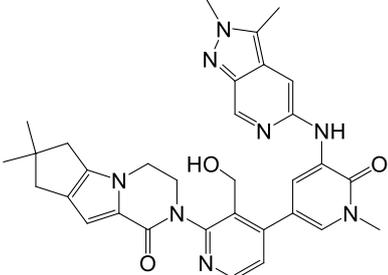
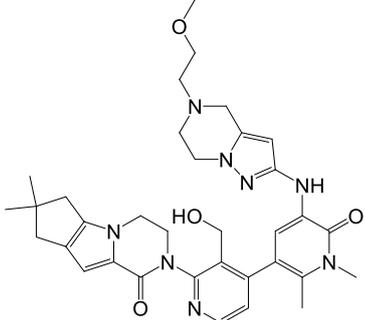
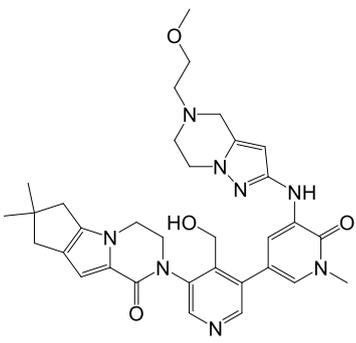
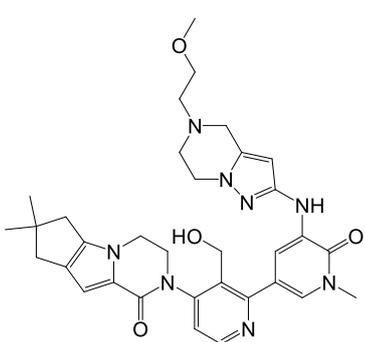
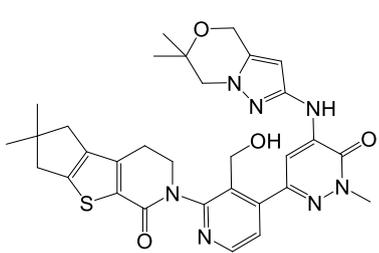
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|-----------|---|-------------------------------|
| 297 | | 5-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]pirazine-2-carbonitrila | 0,869 |
| 298 | | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-6-oxo-5-[[5-phenylisoxazol-3-il]amino]-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 2,1 |
| 299 | | (R)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,024 |
| 300 | | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 1,3 |
| 301 | | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0228 |

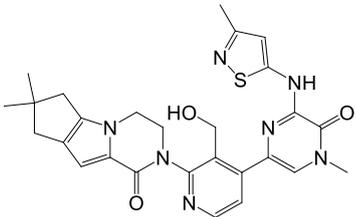
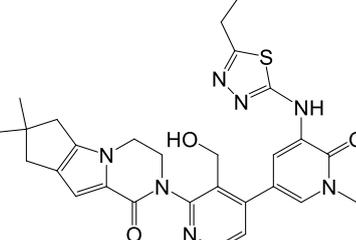
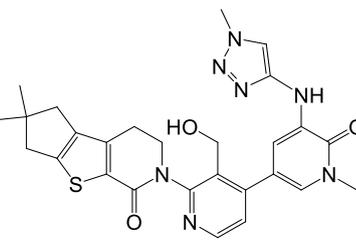
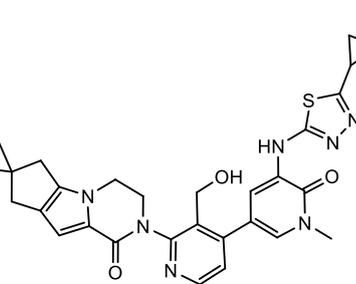
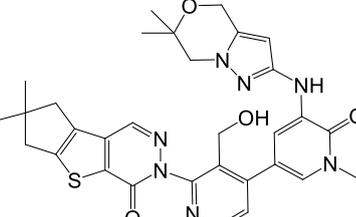
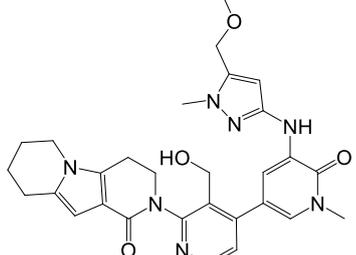
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 302 |  | (S)-2-(3'-(hidroximetil)-5-((5-(1-metoxipropan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,0179 |
| 303 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,04 |
| 304 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0832 |
| 305 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,602 |
| 306 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | |

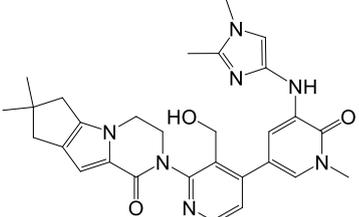
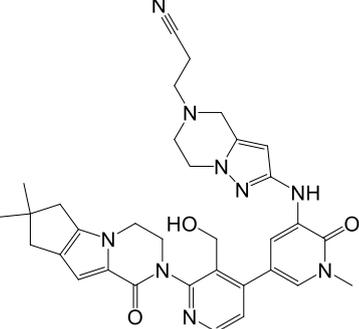
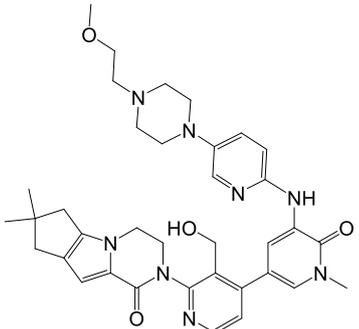
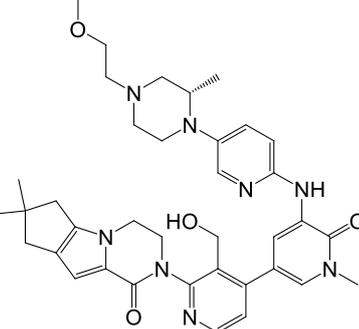
| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 307 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,0546 |
| 308 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxipropil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0398 |
| 309 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,119 |
| 310 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,158 |
| 311 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 5,6 |
| 312 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0191 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|-----------|--|-------------------------------|
| 313 | | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0446 |
| 314 | | 3-[3-(hidroximetil)-4-[1-metil-5-[[1-metil-5-(pirrolidina-1-carbonil)pirazol-3-il]amino]-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,015 |
| 315 | | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0202 |
| 316 | | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,0586 |
| 317 | | (R)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,108 |
| 318 | | (S)-2-(5-((4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)-3'-(hidroximetil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexaidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona | 0,0167 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 319 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0468 |
| 320 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,112 |
| 321 |  | 2-[4-[5-[[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1-ona | 0,0796 |
| 322 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(3-metoxiazetidina-1-il)-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,279 |
| 323 |  | 3-[4-[5-[[5-[(3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil]-2-piridil]amino]-1-metil-6-oxo-piridazin-3-il]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0858 |
| 324 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 1,4 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 325 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 1,4 |
| 326 |  | 3-[3-(hidroximetil)-4-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 2,2 |
| 327 |  | 3-[4-(hidroximetil)-5-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0124 |
| 328 |  | 3-[3-(hidroximetil)-2-[5-[[5-(2-metoxietil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-4-piridil]-7,7-dimetil-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,11 |
| 329 |  | 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[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-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,235 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 330 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | |
| 331 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0919 |
| 332 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-c]piridin-4-ona | 0,209 |
| 333 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,193 |
| 334 |  | 3-[4-[5-[(6,6-dimetil-4,7-dihidropirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)amino]-1-metil-6-oxo-3-piridil]-3-(hidroximetil)-2-piridil]-7,7-dimetil-6,8-dihidrociclopenta[3,4]tieno[1,3-d]piridazin-4-ona | 0,0528 |
| 335 |  | 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-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1-ona | 0,33 |

| No. | Estrutura | Nome IUPAC | FACS (IC70) de Sangue CD69 Hu |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 336 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,613 |
| 337 |  | 3-[2-[[5-[2-(7,7-dimetil-4-oxo-1,2,6,8-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-3-il)-3-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-2-oxo-3-piridil]amino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]propanenitrila | 0,0178 |
| 338 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0535 |
| 339 |  | 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-tetrahidrociclopenta[3,4]pirrolo[3,5-b]pirazin-4-ona | 0,0207 |

ADMINISTRAÇÃO DOS COMPOSTOS DA FÓRMULA I

[00122] Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rota apropriada para a condição que será tratada. As rotas adequadas incluem oral, parenteral (inclusive subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (inclusive bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e

intranasal. Para o tratamento imunossupressor local, os compostos podem ser administrados por administração intralesional, inclusive ao perfundir ou de outro modo contatar o enxerto com o inibidor antes da transplantação. Será avaliado que a rota preferida pode variar, por exemplo, com a condição do receptor. Quando o composto for administrado oralmente, esse pode ser formulado como uma pílula, cápsula, tablete, etc. com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Quando o composto for administrado de maneira parenteral, esse pode ser formulado com um veículo farmacologicamente aceitável e em uma forma injetável de dosagem unitária, como detalhado abaixo.

[00123] Uma dose para tratar pacientes humanos pode variar de cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg de um composto da Fórmula I ou II. Uma dose típica pode ser cerca de 100 mg a cerca de 300 mg do composto. Uma dose pode ser administrada uma vez ao dia (QID), duas vezes ao dia (BID), ou mais frequentemente, dependendo das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, inclusive absorção, distribuição, metabolismo, e excreção do composto particular. Ademais, os fatores de toxicidade podem influenciar o regime de dosagem e administração. Quando administrada oralmente, a pílula, cápsula, ou tablete pode ser ingerido diariamente ou menos frequentemente durante um período de tempo especificado. O regime pode ser repetido inúmeros ciclos de terapia.

MÉTODOS DE TRATAMENTO COM OS COMPOSTOS DA FÓRMULA I

[00124] Os compostos da Fórmula I e II da presente invenção são úteis para tratar um paciente humano ou animal que sofre de uma doença ou distúrbio que surge de crescimento celular, função ou comportamento anormal associado à quinase de Btk como um distúrbio imune, doença cardiovascular, infecção viral, inflamação, um distúrbio metabólico/endócrino ou um distúrbio neurológico, pode ser então tratado por um método que compreende a

administração de um composto da presente invenção como definido acima. Um paciente humano ou animal que sofre de câncer também pode ser tratado por um método que compreende a administração de um composto da presente invenção como definido acima. A condição do paciente pode ser, desse modo, recuperada ou melhorada.

[00125] Os compostos da Fórmula I ser úteis para diagnóstico ou tratamento *in vitro*, *in situ*, e *in vivo* de células de mamíferos, organismos, ou condições patológicas associadas, como inflamação sistêmica e local, doenças imune-inflamatórias como artrite reumatoide, supressão imune, rejeição de transplante de órgão, alergias, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite, asma, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, escleroderma/esclerose sistêmica, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), vasculite associada a anticorpos citoplásmicos anti-neutrófilos (ANCA), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), psoríase, e para efeitos protetores de articulação gerais.

[00126] Os métodos da invenção também incluem tratar essas doenças como doenças artríticas, como artrite reumatoide, artrite monoarticular, osteoartrite, artrite gotosa, espondilite; doença de Behcet; sepse, choque séptico, choque endotóxico, sepse gram-negativa, sepse gram-positiva, e síndrome de choque tóxico; síndrome de disfunção de múltiplos órgãos relacionada à septicemia, trauma, ou hemorragia; distúrbios oftálmicos como conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, uveíte, e oftalmopatia associada à tireoide; granuloma eosinofílico; distúrbios pulmonares ou respiratórios como asma, bronquite crônica, rinite alérgica, ARDS, doença inflamatória pulmonar crônica (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica), silicose, sarcoidose pulmonar, pleurisia, alveolite, vasculite, enfisema, pneumonia, bronquiectasia, e toxicidade de oxigênio pulmonar; lesão de reperfusão do miocárdio, cérebro, ou extremidades; fibrose como fibrose cística; formação de queloide ou formação

de tecido cicatricial; aterosclerose; doenças autoimunes, como lúpus sistêmico eritematoso (SLE), tireoidite autoimune, esclerose múltipla, algumas formas de diabetes, e síndrome de Reynaud; e distúrbios de rejeição de transplante como GVHD e rejeição de aloenxerto; glomerulonefrite crônica; doenças inflamatórias do intestino como doença inflamatória do intestino crônica (CIBD), doença de Crohn, colite ulcerativa, e enterocolite necrosante; dermatoses inflamatórias como dermatite de contato, dermatite atópica, psoríase, ou urticaria; febre e mialgias devido à infecção; distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central ou periférico como meningite, encefalite, e lesão cerebral ou da medula espinhal devido a trauma menor; síndrome de Sjogren; doenças que envolvem diapedese do leucócito; hepatite alcóolica; pneumonia bacteriana; doenças mediadas por complexo antígeno-anticorpo; choque hipovolêmico; diabetes mellitus Tipo I; hipersensibilidade aguda e tardia; estados de doença devido à discrasia de leucócito e metástase; lesão térmica; síndromes associadas à transfusão de granulócito; e toxicidade induzida por citocina.

[00127] Os métodos da invenção também incluem tratar câncer selecionado a partir de mama, ovário, cérvix, próstata, testículos, trato geniturinário, esôfago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estômago, pele, ceratoacantoma, pulmão, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), carcinoma de células pequenas, adenocarcinoma pulmonar, osso, cólon, adenoma, pâncreas, adenocarcinoma, tireoide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de bexiga, carcinoma de fígado e de passagens biliares, carcinoma de rins, distúrbios mieloides, pancreático, linfoma, células cabeludas, cavidade bucal, naso-faríngeal, farínge, lábio, língua, boca, intestino delgado, cólon-retal, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central, Hodgkin, leucemia, brônquio, tireoide, duto biliar intra-hepático e fígado, hepatocelular, gástrica,

glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, rim e p elvis renal, bexiga urin aria, corpo uterino, c ervix uterina, mieloma m ultiplo, leucemia miel ogena aguda, leucemia miel ogena crônica, leucemia linfocítica, leucemia linfoide crônica (CLL), leucemia mieloide, cavidade oral faringe, linfoma não-Hodgkin, melanoma, e adenoma viloso de c olon.

[00128] Os m etodos da invenção podem ter utilidade no tratamento de indivíduos que são ou podem ser submetidos à lesão de reperfusão, isto é, lesão resultante de situações em que um tecido ou órgão experimenta um período de isquemia seguido por reperfusão. O termo "isquemia" se refere à anemia tecidual localizada devido à obstrução do influxo de sangue arterial. A isquemia transitória seguida por reperfusão resulta de maneira característica em ativação de neutrófilos e transmigração através do endotélio dos vasos sanguíneos na área afetada. O acúmulo de neutrófilos ativados, por sua vez, resulta em geração de metabólitos de oxigênio reativos, isso causa danos aos componentes do tecido ou órgão envolvido. Esse fen meno de "lesão de reperfusão"   comumente associado a condições como acidente vascular (inclusive isquemia global e focal), choque hemorrágico, isquemia ou infarto do miocárdio, transplantação de órgãos, e vasoespasmo cerebral. Para ilustrar, a lesão de reperfusão ocorre no final de procedimentos de bypass cardíaco ou durante a parada cardíaca quando o coração, uma vez impedido de receber sangue, começa a reperfundir. Espera-se que a inibição de atividade de Btk possa resultar em quantidades reduzidas de lesão de reperfusão nessas situações.

FORMULAÇÕES FARMAC TICAS

[00129] Para usar um composto dessa invenção para o tratamento terapêutico de mamíferos inclusive humanos, esse é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padrão como uma composição farmacêutica. De acordo com esse aspecto da invenção, proporciona-se aqui

uma composição farmacêutica que compreende um composto dessa invenção em associação a um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

[00130] Uma formulação típica é preparada ao misturar um composto da presente invenção e um veículo, diluente ou excipiente. Os veículos, diluentes e excipientes adequados são bem conhecidos pelos versados na técnica e incluem materiais como carboidratos, ceras, polímeros solúveis e/ou dilatáveis em água, materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos, gelatina, óleos, solventes, água e similares. O particular veículo, diluente ou excipiente usado irá depender dos meios e propósito para o qual o composto da presente invenção está sendo aplicado.

[00131] Os solventes são geralmente selecionados com base em solventes reconhecidos por elementos versados na técnica como seguros (GRAS) para serem administrados a um mamífero. Em geral, os solventes seguros são solventes aquosos não tóxicos como água e outros solventes não tóxicos que são solúveis ou miscíveis em água. Os solventes aquosos adequados incluem água, etanol, propileno glicol, polietileno glicóis (por exemplo, PEG 400, PEG 300), etc. e misturas desses. As formulações também podem incluir um ou mais tampões, agentes estabilizantes, tensoativos, agentes umectantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, antiaderentes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes de perfume, agentes flavorizantes e outros aditivos conhecidos para proporcionar uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto da presente invenção ou composição farmacêutica desse) ou ajudar na fabricação do produto farmacêutico (isto é, medicamento).

[00132] As formulações podem ser preparadas utilizando procedimentos de dissolução e mistura convencionais. Por exemplo, a substância de fármaco a granel (isto é, composto da presente invenção ou

forma estabilizada do composto (por exemplo, complexo com um derivado de ciclodextrina ou outro agente de complexação conhecido) é dissolvida em um solvente adequado na presença de um ou mais excipientes descritos acima. O composto da presente invenção é tipicamente formulado em formas de dosagem farmacêuticas para fornecer uma dosagem facilmente controlável do fármaco e permitir a adesão de paciente ao regime prescrito.

[00133] A composição farmacêutica (ou formulação) para aplicação pode ser embalada em uma variedade de formas dependendo do método usado para administrar o fármaco. Geralmente, um artigo de distribuição inclui um recipiente que possui depositado nesse a formulação farmacêutica em uma forma apropriada. Os recipientes adequados são bem conhecidos pelos elementos versados na técnica e incluem materiais como garrafas (plástico e vidro), sachês, ampolas, bolsas plásticas, cilindros de metal, e similares. O recipiente também pode incluir uma montagem inviolável para impedir o acesso indiscreto aos conteúdos da embalagem. Ademais, o recipiente possui depositado nesse um rótulo que descreve os conteúdos do recipiente. O rótulo também pode incluir avisos apropriados.

[00134] As formulações farmacêuticas dos compostos da presente invenção podem ser preparadas para várias rotas e tipos de administração. Por exemplo, um composto of Fórmula I que possui o grau desejado de pureza pode ser opcionalmente misturado com diluentes, veículos, excipientes ou estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), sob a forma de uma formulação liofilizada, pó moído, ou uma solução aquosa. A formulação pode ser realizada por mistura à temperatura ambiente no pH apropriado, e no grau desejado de pureza, com veículos fisiologicamente aceitáveis, isto é, veículos que são não tóxicos a receptores nas dosagens e concentrações empregadas. O pH da formulação depende principalmente do uso particular e

da concentração de composto, porém pode variar de cerca de 3 a cerca de 8. A formulação em um tampão de acetato a pH 5 é uma realização adequada.

[00135] O composto geralmente pode ser armazenado como uma composição sólida, uma formulação liofilizada ou como uma solução aquosa.

[00136] As composições farmacêuticas da invenção serão formuladas, dosadas e administradas de uma forma, isto é, quantidades, concentrações, horários, curso, veículos e rota de administração, compatível com a boa prática médica. Os fatores de consideração nesse contexto incluem o distúrbio particular tratado, o mamífero particular tratado, a condição clínica do paciente individual, a causa do distúrbio, o local de administração do agente, o método de administração, o horário de administração, e outros fatores conhecidos pelos profissionais médicos. A “quantidade terapeuticamente eficaz” do composto que será administrada será controlada por essas considerações, como a quantidade mínima necessária para melhorar, ou tratar o distúrbio hiperproliferativo.

[00137] Como uma proposta geral, a quantidade farmacologicamente eficaz inicial do inibidor administrada de maneira parenteral por dose estará na faixa de cerca de 0,01-100 mg/kg, isto é, cerca de 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal do paciente por dia, com a faixa inicial típica de composto usado sendo 0,3 a 15 mg/kg/dia.

[00138] Os diluentes, veículos, excipientes e estabilizantes aceitáveis são não tóxicos a receptores nas dosagens e concentrações empregadas, e incluem tampões como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes inclusive ácido ascórbico e metionina; conservantes (como octadecildimetilbenzil cloreto de amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio; fenol, álcool butílico ou benzílico; alquil parabens como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; cicloexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos que cerca

de 10 resíduos); proteínas, como albumina do soro, gelatina, ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos que incluem glicose, manose, ou dextrinas; agentes quelantes como EDTA; açúcares como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contraíons formadores de sal como complexos de sódio; metal (por exemplo, complexos de proteína de Zn); e/ou tensoativos não iônicos como TWEEN™, PLURONICS™ ou polietileno glicol (PEG). Os ingredientes farmacêuticos ativos também podem ser aprisionados em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, por exemplo, hidroximetilcelulose ou microcápsulas de gelatina e microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, em sistemas de administração de fármaco coloidal (por exemplo, lipossomas, microesferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Essas técnicas são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

[00139] As preparações de liberação sustentada de compostos da Fórmula I ou II podem ser preparadas. Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo um composto da Fórmula I, essas matrizes estão sob a forma de artigos conformados, por exemplo, películas ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), ou poli(vinil álcool)), polilactídeos (US 3773919), copolímeros de ácido L-glutâmico e gama-etil-L-glutamato, etileno-vinil acetato não degradável, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradáveis como LUPRON DEPOT™ (microesferas injetáveis compostas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico e acetato de

leuprolida) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

[00140] As formulações incluem aquelas adequadas para as rotas de administração detalhadas aqui.

[00141] As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. As técnicas e formulações são geralmente encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Esses métodos incluem a etapa de associar o ingrediente ativo ao veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas ao associar uniforme e intimamente o ingrediente ativo aos veículos líquidos ou veículos sólidos finamente particionados ou ambos, e então, se necessário, conformar o produto.

[00142] As formulações de um composto da Fórmula I adequado para administração oral podem ser preparadas como unidades distintas como pílulas, cápsulas, invólucros ou tabletes contendo uma quantidade predeterminada de um composto da Fórmula I. Tabletes comprimidos podem ser preparados ao comprimir em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente ativo de superfície ou dispersante. Os tabletes moldados podem ser feitos ao moldar em uma máquina adequada uma mistura do ingrediente ativo em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem ser opcionalmente revestidos ou marcados e são opcionalmente formulados para proporcionar uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo. Os tabletes, pastilhas, comprimidos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou macias, por exemplo, cápsulas de gelatina, xaropes ou elixires podem ser preparados para uso oral.

As formulações de compostos da Fórmula I ou II destinados para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes que incluem agentes adoçantes, agentes flavorizantes, agentes corantes e agentes conservantes, para fornecer uma preparação palatável. Os tabletes contendo o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para a fabricação de tabletes são aceitáveis. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, como carbonato de cálcio ou sódio, lactose, fosfato de cálcio ou sódio; agentes granulantes e desintegrantes, como amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, como amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os tabletes podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas que incluem microencapsulação para retardar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e então fornecer uma ação sustentada durante um período de tempo mais longo. Por exemplo, um material retardante como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila individualmente ou com uma cera pode ser empregado.

[00143] Para o tratamento do olho ou outros tecidos externos, por exemplo, boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como uma pomada tópica ou creme contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) em uma quantidade, por exemplo, de 0,075 a 20% w/w. Quando formulados em uma pomada, os ingredientes ativos podem ser empregados com uma base de pomada parafínica ou miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com uma base de creme de óleo em água. Se desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir um álcool poliídrico, isto é, um álcool que possui dois ou mais grupos hidroxila como propileno glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol e polietileno glicol

(inclusive PEG 400) e misturas desses. As formulações tópicas podem incluir desejavelmente um composto que aumenta a absorção ou penetração do ingrediente ativo através da pele ou outras áreas afetadas. Exemplos desses potenciadores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados. A fase oleosa das emulsões dessa invenção pode ser constituída a partir de ingredientes conhecidos de maneira conhecida. Embora a fase possa compreender apenas um emulsificante, essa compreende desejavelmente uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou tanto com uma gordura como um óleo. De preferência, um emulsificante hidrofílico é incluído juntamente com um emulsificante lipofílico que atua como um estabilizante. Também prefere-se incluir um óleo e uma gordura. Em conjunto, o(s) emulsificante(s) com ou sem estabilizante(s) constitui(em) a denominada cera emulsificante, e a cera juntamente com o óleo e a gordura constituem a denominada base de pomada emulsificante que forma a fase dispersa oleosa das formulações de creme. Os emulsificantes e estabilizantes de emulsão adequados para uso na formulação da invenção incluem Tween® 60, Span® 80, álcool cetoestearílico, álcool benzílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila e lauril sulfato de sódio.

[00144] As suspensões aquosas de compostos das Fórmulas I e II contêm materiais ativos em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Esses excipientes incluem um agente de suspensão, como carboximetilcelulose de sódio, croscarmelose, povidona, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia, e agentes dispersantes ou umectantes como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquilenos com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo,

heptadecaetileneoxicetanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). A suspensão aquosa também pode conter um ou mais conservantes como p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes adoçantes, como sacarose ou sacarina.

[00145] As composições farmacêuticas de compostos da Fórmula I podem estar sob a forma de uma preparação injetável estéril, como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, como uma solução em 1,3-butanodiol ou preparada como um pó liofilizado. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Ademais, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para esse propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado inclusive mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ademais, ácidos graxos como ácido oleico também podem ser usados na preparação de injetáveis.

[00146] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com o material veículo para produzir uma forma de dosagem única irá variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. Por exemplo, uma formulação de liberação gradual destinada para administração oral a humanos pode conter aproximadamente 1 a 1000 mg de material ativo combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de material veículo que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% das

composições totais (peso:peso). A composição farmacêutica pode ser preparada para fornecer quantidades facilmente mensuráveis para a administração. Por exemplo, uma solução aquosa destinada para infusão intravenosa pode conter de cerca de 3 a 500 µg do ingrediente ativo por mililitro de solução para que a infusão de um volume adequado em uma taxa de cerca de 30 ml/h possa ocorrer.

[00147] As formulações adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes.

[00148] As formulações adequadas para administração tópica ao olho também incluem colírios em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso em um veículo adequado, especialmente um solvente aquoso para o ingrediente ativo. O ingrediente ativo está preferivelmente presente nessas formulações em uma concentração de cerca de 0,5 a 20% w/w, por exemplo, cerca de 0,5 a 10% w/w, por exemplo, cerca de 1,5% w/w.

[00149] As formulações adequadas para administração tópica na boca incluem comprimidos que compreendem o ingrediente ativo em uma base flavorizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas que compreendem o ingrediente ativo em uma base inerte como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia; e enxaguatórios bucais que compreendem o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

[00150] As formulações para administração retal podem ser apresentadas como um supositório com uma base adequada que compreende, por exemplo, manteiga de cacau ou um salicilato.

[00151] As formulações adequadas para administração

intrapulmonar ou nasal possuem um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa de 0,1 a 500 microns (inclusive tamanhos de partícula em uma faixa entre 0,1 e 500 microns em incrementos de microns como 0,5, 1, 30 microns, 35 microns, etc.), essas são administradas por inalação rápida através da passagem nasal ou por inalação através da boca para atingir os sacos alveolares. As formulações adequadas incluem soluções aquosas ou oleosas do ingrediente ativo. As formulações adequadas para administração em aerossol ou pó de seco podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais e podem ser administradas com outros agentes terapêuticos como compostos usados até agora no tratamento ou profilaxia de distúrbios como descrito abaixo.

[00152] As formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de aspensão contendo além do ingrediente ativo esses veículos visto que são conhecidos na técnica como apropriados.

[00153] As formulações podem ser embaladas em recipientes de dose unitária ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos vedados, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) que exige apenas a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água, para injeção pouco antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas são preparadas a partir de pós, grânulos e tabletes estéreis do tipo anteriormente descrito. As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas que contêm uma dose diária ou sub-dose diária unitária, como citado aqui, ou uma fração apropriada dessas, do ingrediente ativo.

[00154] A invenção proporciona ainda composições veterinárias que compreendem pelo menos um ingrediente ativo como definido acima juntamente com um veículo veterinário. Os veículos veterinários são materiais úteis para o propósito de administrar a composição e podem ser materiais

sólidos, líquidos ou gasosos que são, de outro modo, inertes ou aceitáveis na técnica veterinária e são compatíveis com o ingrediente ativo. Essas composições veterinárias podem ser administradas de forma parenteral, oral ou por qualquer outra rota desejada.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[00155] Os compostos das Fórmulas I e II podem ser empregados individualmente ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento de uma doença ou distúrbio descrito aqui, como inflamação ou um distúrbio hiperproliferativo (por exemplo, câncer). Em algumas realizações, um composto da Fórmula I ou II é combinado em uma formulação farmacêutica, ou regime de dosagem como terapia de combinação, com um segundo composto terapêutico adicional que possui propriedades anti-inflamatórias ou anti-hiperproliferativas ou que é útil para tratar uma inflamação, distúrbio de resposta imune, ou distúrbio hiperproliferativo (por exemplo, câncer). O agente terapêutico adicional pode ser um agente anti-inflamatório, um agente imunomodulador, agente quimioterápico, um potenciador de apoptose, um fator neurotrópico, um agente para tratar doença cardiovascular, um agente para tratar doença do fígado, um agente antiviral, um agente para tratar distúrbios sanguíneos, um agente para tratar diabetes, e um agente para tratar distúrbios de imunodeficiência. O segundo agente terapêutico pode ser um agente anti-inflamatório NSAID. O segundo agente terapêutico pode ser um agente quimioterápico. O segundo composto da formulação de combinação farmacêutica ou regime de dosagem possui preferivelmente atividades complementares ao composto da Fórmula I ou II de modo que essas não sejam afetadas adversamente. Esses compostos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para o propósito pretendido. Em uma realização, uma composição dessa invenção compreende um composto da Fórmula I ou II, ou um estereoisômero, tautômero, solvato, metabólito, ou

sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco desse, em combinação com um agente terapêutico como um NSAID.

[00156] A terapia de combinação pode ser administrada como um regime simultâneo ou sequencial. Quando administrada sequencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. A administração combinada inclui a co-administração, utilizando formulações separadas ou uma única formulação farmacêutica, e administração consecutiva em cada ordem, em que preferivelmente há um período de tempo enquanto ambos (ou todos) os agentes ativos exercem simultaneamente suas atividades biológicas.

[00157] As dosagens adequadas de qualquer um dos agentes co-administrados são aquelas atualmente usadas e podem ser reduzidas devido à ação combinada (sinergia) do agente recentemente identificado e outros agentes terapêuticos ou tratamentos.

[00158] A terapia de combinação pode proporcionar a "sinergia" e mostrar "sinérgica", isto é, o efeito obtido quando os ingredientes ativos forem usados em conjunto é maior que a soma dos efeitos que resulta do uso dos compostos separadamente. Um efeito sinérgico pode ser obtido quando os ingredientes ativos forem: (1) co-formulados e administrados ou aplicados simultaneamente em uma formulação de dosagem unitária combinada; (2) aplicados por alternância ou em paralelo como formulações separadas; ou (3) por algum outro regime. Quando aplicado em terapia de alternância, um efeito sinérgico pode ser obtido quando os compostos forem administrados ou aplicados sequencialmente, por exemplo, por injeções diferentes em seringas separadas, pílulas ou cápsulas separadas, ou infusões separada. Em geral, durante a terapia de alternância, uma dosagem eficaz de cada ingrediente ativo é administrada sequencialmente, isto é, serialmente, enquanto em terapia de combinação, as dosagens eficazes de dois ou mais ingredientes ativos são

administradas em conjunto.

[00159] Em uma realização de terapia particular, um composto da Fórmula I, ou um estereoisômero, tautômero, solvato, metabólito, ou sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco desse, pode ser combinado com outros agentes terapêuticos, hormonais ou de anticorpo como aqueles descritos aqui, bem como combinado com terapia cirúrgica e radioterapia. As terapias de combinação de acordo com a presente invenção compreendem, desse modo, a administração de pelo menos um composto da Fórmula I, ou um estereoisômero, tautômero, solvato, metabólito, ou sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco desse, e o uso de pelo menos um método de tratamento de câncer. As quantidades do(s) composto(s) da Fórmula I ou II, e o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) farmaceuticamente ativo(s) e os horários relativos de administração serão selecionados para obter o efeito terapêutico combinado desejado.

METABÓLITOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA I

[00160] Também estão dentro do escopo da invenção produtos metabólicos *in vivo* dos compostos da Fórmula I descritos aqui. Esses produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução, hidrólise, amidação, desamidação, esterificação, desesterificação, clivagem enzimática, e similares, do composto administrado. Conseqüentemente, a invenção inclui metabólitos de compostos da Fórmula I e II, inclusive compostos produzidos por um processo que compreende contatar um composto dessa invenção com um mamífero durante um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico desse.

[00161] Os produtos de metabólito são tipicamente identificados ao preparar um isótopo radiomarcado (por exemplo, ^{14}C ou ^3H) de um composto da invenção, administrar o mesmo parenteralmente em uma dose detectável (por exemplo, maior que cerca de 0,5 mg/kg) a um animal como rato, camundongo, porquinho da Índia, macaco, ou ao homem, permitindo

tempo suficiente para o metabolismo ocorrer (tipicamente cerca de 30 segundos a 30 horas) e isolar seus produtos de conversão da urina, sangue ou outras amostras biológicas. Esses produtos são facilmente isolados visto que esses são marcados (outros são isolados pelo uso de anticorpos capazes de ligar os epítomos que sobrevivem no metabólito). As estruturas de metabólito são determinadas de maneira convencional, por exemplo, por análise MS, LC/MS ou NMR. Em geral, a análise de metabólitos é realizada da mesma maneira que os estudos de metabolismo de fármaco convencionais bem conhecidos pelos elementos versados na técnica. Os produtos de metabólito, desde que não sejam, de outro modo, encontrados *in vivo*, são úteis em ensaios diagnósticos para a dosagem terapêutica dos compostos da invenção.

ARTIGOS DE FABRICAÇÃO

[00162] Em outra realização da invenção, proporciona-se um artigo de fabricação, ou “kit”, contendo materiais úteis para o tratamento das doenças e distúrbios descritos acima. Em uma realização, o kit compreende um recipiente que compreende um composto da Fórmula I ou II, ou um estereoisômero, tautômero, solvato, metabólito, ou sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco desse. O kit pode compreender ainda um rótulo ou folheto informativo no ou associado ao recipiente. O termo “folheto informativo” é usado para se referir a instruções normalmente incluídas em embalagens comerciais de produtos terapêuticos, que contêm informações sobre as indicações, uso, dosagem, administração, contra-indicações e/ou avisos referentes ao uso desses produtos terapêuticos. Os containers adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, embalagem blister, etc. O recipiente pode ser formado a partir de uma variedade de materiais como vidro ou plástico. O recipiente pode reter um composto da Fórmula I ou II, ou uma formulação desse que é eficaz para tratar a condição e pode ter uma porta de acesso estéril (por exemplo, o recipiente pode ser uma bolsa de solução

intravenosa ou um frasco que possui uma rolha perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica). Pelo menos um agente ativo na composição é um composto da Fórmula I ou II. O rótulo ou folheto informativo indica que a composição é usada para tratar a condição de seleção, como câncer. Ademais, o rótulo ou folheto informativo pode indicar que o paciente que será tratado tem um distúrbio como um distúrbio hiperproliferativo, neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca ou uma doença ou evento neurotraumático. Em uma realização, o rótulo ou folheto informativo indica que a composição que compreende um composto da Fórmula I ou II pode ser usada para tratar um distúrbio resultante de crescimento celular anormal. O rótulo ou folheto informativo também pode indicar que a composição pode ser usada para tratar outros distúrbios. Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de fabricação pode compreender ainda um segundo recipiente que compreende um tampão farmacêuticamente aceitável, como água bacteriostática para injeção (BWFI), salina tamponada com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Esse pode incluir ainda outros materiais desejados a partir de um ponto de vista comercial e do usuário, inclusive outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, e seringas.

[00163] O kit pode compreender ainda instruções para a administração do composto da Fórmula I e, se presente, a segunda formulação farmacêutica. Por exemplo, se o kit compreender uma primeira composição que compreende um composto da Fórmula I, e uma segunda formulação farmacêutica, o kit pode compreender ainda instruções para a administração simultânea, sequencial ou separada das primeira e segunda composições farmacêuticas a um paciente necessitado dessas.

[00164] Em outra realização, os kits são adequados para a aplicação de formas orais sólidas de um composto da Fórmula I, como tabletes ou cápsulas. Esse kit inclui preferivelmente inúmeras dosagens unitárias.

Esses kits podem incluir um cartão que possui as dosagens orientadas na ordem de seu uso pretendido. Um exemplo desse kit é uma “embalagem blister”. As embalagens blister são bem conhecidas na indústria de embalagem e são amplamente usadas para embalar formas de dosagem unitária farmacêuticas. Se desejado, um auxiliar de memória pode ser fornecido, por exemplo, sob a forma de números, letras, ou outras marcações ou com um calendário, designando os dias no regime de tratamento em que as dosagens podem ser administradas.

[00165] De acordo com uma realização, um kit pode compreender (a) um primeiro recipiente com um composto da Fórmula I contido nesse; e opcionalmente (b) um segundo recipiente com uma segunda formulação farmacêutica contida nesse, em que a segunda formulação farmacêutica compreende um segundo composto com atividade anti-hiperproliferativa. Alternativamente, ou adicionalmente, o kit pode compreender ainda um terceiro recipiente que compreende um tampão farmacêuticamente aceitável, como água bacteriostática para injeção (BWFI), salina tamponada com fosfato, solução de Ringer e solução de dextrose. Esse pode incluir ainda outros materiais desejados a partir de um ponto de vista comercial e do usuário, inclusive outros tampões, diluentes, filtros, agulhas, e seringas.

[00166] Em algumas outras realizações em que o kit compreende uma composição da Fórmula I e um segundo agente terapêutico, o kit pode compreender um recipiente para conter as composições separadas como uma garrafa particionada ou uma embalagem laminada particionada, entretanto, as composições separadas também pode estar contidas dentro de um único recipiente não particionado. Tipicamente, o kit compreende instruções para a administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados que são preferivelmente administrados em formas de dosagem diferentes (por exemplo, oral e

parenteral), forem administrados em intervalos de dosagem diferentes, ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação for desejada pelo médico prescritor.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DA FÓRMULA I

[00167] Os compostos da Fórmula I podem ser sintetizados por rotas sintéticas que incluem processos análogos àqueles bem conhecidos nas técnicas químicas, particularmente devido à descrição contida aqui, e àqueles para outros heterociclos descritos em: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky and 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 desses está expressamente incorporado a título de referência. Os materiais de partida estão geralmente disponíveis a partir de fontes comerciais como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) ou são prontamente preparados utilizando métodos bem conhecidos pelos elementos versados na técnica (por exemplo, preparados por métodos geralmente descritos em Louis F. Fieser and 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, Berlin, inclusive suplementos (também disponíveis através do banco de dados online Beilstein).

[00168] As transformações químicas sintéticas e metodologias de grupo de proteção (proteção e desproteção) úteis para sintetizar os compostos da Fórmula I e II e reagentes e intermediários necessários são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, aquelas descritas em R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e edições subsequentes desses.

[00169] Os compostos da Fórmula I podem ser preparados individualmente ou como bibliotecas de composto que compreendem pelo menos 2, por exemplo, 5 a 1.000 compostos, ou 10 a 100 compostos. As bibliotecas de compostos da Fórmula I podem ser preparadas por uma abordagem combinatória 'split and mix' ou por múltiplas sínteses paralelas utilizando química de fase de solução ou fase sólida, por procedimentos conhecidos pelos elementos versados na técnica. Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção, proporciona-se uma biblioteca de composto que compreende pelo menos 2 compostos, ou sais farmacologicamente aceitáveis desses.

[00170] As Figuras e Exemplos proporcionam métodos exemplificativos para preparar os compostos da Fórmula I. Os elementos versados na técnica irão avaliar que outras rotas sintéticas podem ser usadas para sintetizar os compostos da Fórmula I. Embora os materiais de partida e reagentes específicos sejam mostrados e discutidos nas Figuras e Exemplos, outros materiais de partida e reagentes podem ser facilmente substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Ademais, muitos compostos exemplificativos preparados pelos métodos descritos podem ser adicionalmente modificados devido a essa descrição utilizando a química convencional bem conhecida pelos elementos versados na técnica.

[00171] Ao preparar os compostos das Fórmulas I, a proteção de funcionalidade remota (por exemplo, amina primária ou secundária) de intermediários pode ser necessária. A necessidade dessa proteção irá variar dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Os grupos de proteção amino adequados incluem acetila, trifluoroacetil, t-butoxicarbonila (BOC), benziloxicarbonila (CBz) e 9-fluorenilmetilenooxicarbonila (Fmoc). A necessidade dessa proteção é facilmente determinada por um elemento versado na técnica. Para uma

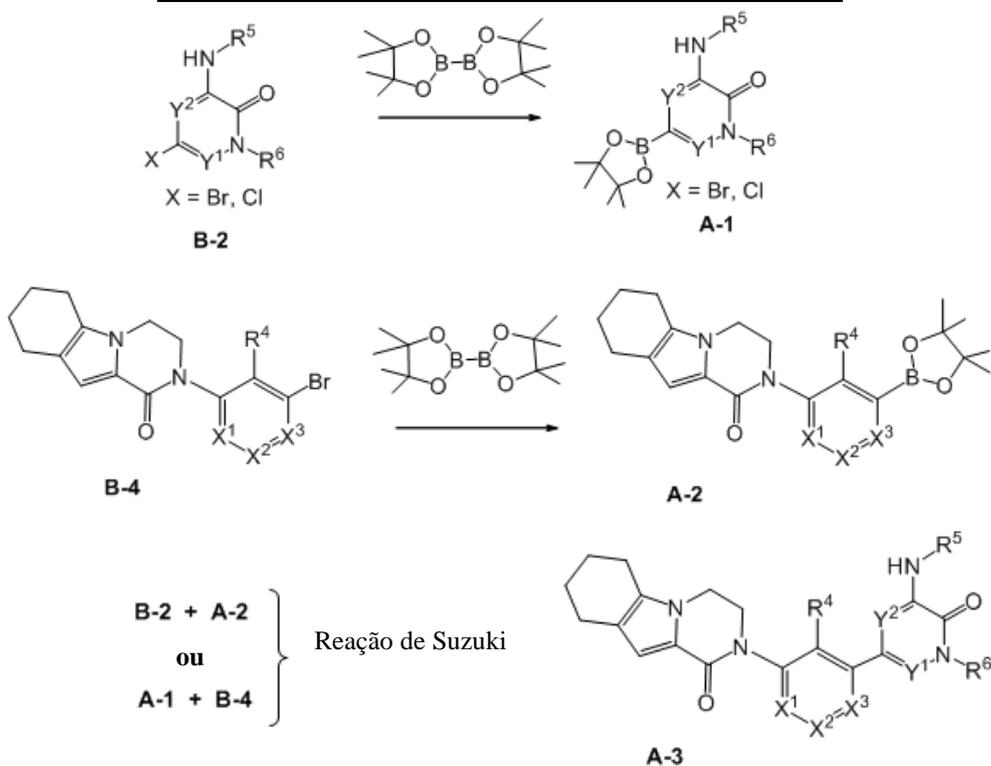
descrição geral de grupos de proteção e seu uso, veja T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

[00172] Procedimentos experimentais, intermediários e reagentes úteis para a preparação dos compostos da Fórmula I e II podem ser encontrados em US 2012/0010191, "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", depositado em 6 de maio de 2011, que está aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[00173] As Figuras 1-24 descrevem a síntese de realizações exemplificativas de compostos da Fórmula I, mais completamente descritos nos Exemplos 101-124, e podem ser úteis para a preparação de outros compostos da Fórmula I.

PROCEDIMENTOS PREPARATIVOS GERAIS

PROCEDIMENTO GERAL: ACOPLAMENTO DE SUZUKI



[00174] A reação de acoplamento tipo Suzuki é útil para formar ligações carbono-carbono para fixar os anéis dos compostos da Fórmula I e intermediários A-3 (Suzuki (1991) Pure Appl. Chem. 63:419-422; Miyaura and

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 haleto de heteroarila, como **B-2** ou **B-4**, com um ácido borônico como A-1 ou A-2. Por exemplo, **B-2** pode ser combinado com cerca de 1,5 equivalente de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), e dissolvido em cerca de 3 equivalentes de carbonato de sódio como uma solução 1 molar em água e um volume igual de acetonitrila. Uma quantidade catalítica, ou mais, de um reagente de paládio baixo valente, como dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), é adicionada. Em alguns casos, acetato de potássio é usado em vez de carbonato de sódio para ajustar o pH da camada aquosa. A reação é então aquecida a cerca de 140-150°C sob pressão em um reator de micro-ondas (Biotage AB, Uppsala, Sweden) durante 10 a 30 minutos. Os conteúdos são extraídos com acetato de etila, ou outros solvente orgânico. Após a evaporação da camada orgânica, éster de boro A-1 pode ser purificado em sílica ou por HPLC de fase reversa. Os substituintes são conforme definido, ou formas protegidas ou precursores desses. Também, o intermediário de brometo **B-4** pode ser boronilado para obter A-2.

[00175] O acoplamento de Suzuki de **B-2** e A-2, ou de A-1 e **B-4**, fornece o composto ou intermediário da Fórmula I **A-3**. Éster borônico (ou ácido) (1,5 eq) A-1 ou A-2, e um catalisador de paládio como cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,05 eq) é adicionado a uma mistura de intermediário halo (1 eq) **B-2** ou **B-4** em acetonitrila e 1 M de solução aquosa de carbonato de sódio (volume igual à acetonitrila). A mistura de reação é aquecida a cerca de 150°C em um micro-ondas durante 15 min. LC/MS indica quando a reação está completa. Água é adicionada à mistura, e o produto precipitado é filtrado e purificado por HPLC para produzir o produto **A-3**. Os substituintes são conforme definido, ou formas protegidas ou precursores desses.

[00176] Uma variedade de catalisadores de paládio pode ser usada durante a etapa de acoplamento de Suzuki. Vários catalisadores de Pd(II) e Pd(0) baixo valentes podem ser usados na reação de acoplamento de Suzuki, inclusive PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)/P(furyl)₃, Cl₂Pd[P(furyl)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₆)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, e catalisadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, e Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066).

PROCEDIMENTO GERAL: REAÇÃO DE BUCHWALD



[00177] A reação de Buchwald é útil para aminar os intermediários 6-bromo **B-1** (Wolf and Buchwald (2004) Org. Synth Coll. Vol. 10:423; Paul et al (1994) Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970). A uma solução de intermediário halo **B-1** em DMF foram adicionados a piperazinil-piridinila ou piperazinil-pirimidinila apropriada (200 mol %), Cs₂CO₃ (50 mol%), Pd₂(dba)₃ (5 mol%), e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, CAS Reg. No. 161265-03-8, 10 mol%). A reação é aquecida a cerca de 110°C sob pressão em um reator de micro-ondas (Biotage AB, Uppsala, Sweden) durante cerca de 30 min. A solução resultante é concentrada *in vacuo* para obter **B-2**. Outros catalisadores de paládio e ligantes de fosfina podem ser úteis.

[00178] Os intermediários de N-Heteroaril amida **B-4** também podem ser preparados sob condições de Buchwald com intermediários de amida cíclica (R⁷) como 6-terc-butil-8-fluoroftalazin-10 1(2H)-ona **101h** e dibrometos de heteroarila **B-3**.

MÉTODOS DE SEPARAÇÃO

[00179] Nos métodos de preparação de compostos da Fórmula I, pode ser vantajoso separar os produtos de reação uns dos outros e/ou dos materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados até o grau desejado de homogeneidade pelas técnicas comuns. Tipicamente, essas separações envolvem a extração em múltiplas fases, cristalização de um solvente ou mistura de solventes, destilação, sublimação, ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer número de métodos inclusive, por exemplo: fase reversa e fase normal; exclusão de tamanho; troca iônica; métodos e aparelhos de cromatografia líquida de alta, média e baixa pressão; pequena escala analítica; leito móvel simulado (SMB) e cromatografia preparativa de camada delgada ou grossa, bem como técnicas de cromatografia de camada delgada em pequena escala e flash.

[00180] Outra classe de métodos de separação envolve o tratamento de uma mistura com um reagente selecionado para se ligar ou se tornar de outro modo separável de um produto desejado, material de partida não reagido, reação por produto, ou similares. Esses reagentes incluem adsorventes ou absorventes como carbono ativado, peneiras moleculares, meio de troca iônica, ou similares. Alternativamente, os reagentes podem ser ácidos no caso de um material básico, bases no caso de um material ácido, reagentes de ligação como anticorpos, proteínas de ligação, quelantes seletivos como éteres coroa, reagentes de extração líquidos/iônicos líquidos (LIX), ou similares. A seleção de métodos apropriados de separação depende

da natureza dos materiais envolvidos, como, ponto de ebulição e peso molecular em destilação e sublimação, presença ou ausência de grupos funcionais polares em cromatografia, estabilidade de materiais em meios ácidos e básicos em extração de múltiplas fases, e similares.

[00181] As misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças químicas e físicas por métodos bem conhecidos pelos elementos versados na técnica, como por cromatografia e/ou cristalização fracionária. Os enantiômeros podem ser separados ao converter a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica através da reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separar os diastereômeros e converter (por exemplo, hidrolisar) os diaestereoisômeros individuais nos enantiômeros correspondentes puros. Também, alguns dos compostos da presente invenção podem ser atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas) e são considerados como parte dessa invenção. Os enantiômeros também podem ser separados através do uso de uma coluna HPLC quiral.

[00182] Um único estereoisômero, por exemplo, um enantiômero, substancialmente isento de seu estereoisômero pode ser obtido por resolução da mistura racêmica utilizando um método como a formação de diastereômeros utilizando agentes de resolução opticamente ativos (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 1 13(3):283-302). As misturas racêmicas de compostos quirais da invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, inclusive: (1) formação de sais iônicos, diastereoméricos com compostos quirais e separação por cristalização fracionária ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivatização quirais, separação dos diastereômeros, e

conversão nos estereoisômeros puros, e (3) separação dos estereoisômeros substancialmente puros ou diretamente enriquecidos sob condições quirais. Veja: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[00183] Por meio do método (1), os sais diastereoméricos podem ser formados pela reação de bases quirais enantiomericamente puras como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina), e similares com compostos assimétricos contendo funcionalidade acídica, como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos a se separarem por cristalização fracionária ou cromatografia iônica. Para a separação dos isômeros ópticos de compostos amino, a adição de ácidos carboxílicos ou sulfônicos quirais, como ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico, ou ácido láctico pode resultar na formação dos sais diastereoméricos.

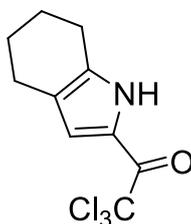
[00184] Alternativamente, através do método (2), substrato que será resolvido é reagido com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Os compostos diastereoméricos podem ser formados ao reagir os compostos assimétricos com reagentes de derivatização quirais enantiomericamente puros, como derivados de mentila, seguido por separação dos diastereômeros e hidrólise para produzir o enantiômero puro ou enriquecido. Um método para determinar a pureza óptica envolve produzir ésteres quirais, como um éster de mentila, por exemplo, (-) cloroformato de mentila na presença de base, ou éster de Mosher, acetato de α -metóxi- α -(trifluorometil)fenila (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), da mistura racêmica, e analisar o espectro ^1H NMR quanto à presença dos dois enantiômeros ou diastereômeros atropisoméricos. Os diastereômeros estáveis de compostos atropisoméricos

podem ser separados e isolados por cromatografia em fase normal e fase reversa seguindo os métodos de separação de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Através do método (3), uma mistura racêmica de dois enantiômeros pode ser separada por cromatografia utilizando uma fase estacionária quiral (“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Os enantiômeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos por métodos usados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, como rotação óptica e dicroísmo circular.

EXEMPLOS

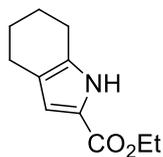
EXEMPLO 101A 2,2,2-TRICLORO-1-(4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOL-2-

IL)ETANONA 101A



101a

[00185] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético, condensador e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol (3,00 g, 24,8 mmol), Cloreto de tricloroacetila (13,5 g, 74,4 mmol) e 1,2-dicloroetano (50 ml). A solução foi agitada a 85°C durante 2 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 100% (6,50 g) de 2,2,2-Tricloro-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il)etanona **101a** como um semissólido preto: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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); MS (ESI+) *m/z* 266,0 (M+H).

EXEMPLO 101B 4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILA 101B**101b**

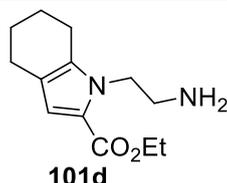
[00186] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com **101a** (6,50 g, 24,8 mmol), etóxido de sódio (17,0 mg, 0,25 mmol) e etanol (40 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir um rendimento de 100% (4,80 g) de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-carboxilato de etila **101b** como um sólido marrom: mp 70–72 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); MS (ESI+) *m/z* 194,1 (M+H).

EXEMPLO 101C 1-(CIANOMETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILA 101C**101c**

[00187] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 125 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com **101b** (5,76 g, 29,8 mmol) e DMF (50 ml). A solução foi resfriada a 0 °C utilizando um banho de gelo. NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 1,43 g, 35,8 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Após esse período de tempo, bromoacetonitrila (1,43 g, 35,8 mmol) foi adicionada. A mistura foi

agitada à temperatura ambiente durante 14 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (150 ml) e água (450 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir um rendimento de 55% (3,80 g) de 1-(cianometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila **101c** como um semissólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); MS (ESI+) *m/z* 233,1 (M+H).

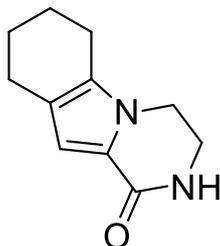
EXEMPLO 101D **1-(2-AMINOETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOL-2-CARBOXILATO DE ETILA 101D**



[00188] Uma garrafa de reator Parr de 200 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com 10% de paládio em carbono (50% úmido, 1,28 g de peso seco), **101c** (3,00 g, 12,9 mmol), 12% de ácido hidrocloreto (6,5 ml, 25 mmol), acetato de etila (60 ml) e etanol (40 ml). A garrafa foi fixada em um hidrogenador Parr, evacuada, carregada com gás hidrogênio até uma pressão de 50 psi e agitada durante 6 h. Após esse período de tempo, o hidrogênio foi evacuado, e o nitrogênio foi carregado na garrafa. Um agente de filtro de terra diatomácea (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) CELITE® 521 (4,0 g) foi adicionado, e a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE® 521. A torta de filtro foi lavada com etanol (2 x 20 ml), e os filtrados combinados foram concentrados até secar sob pressão reduzida.

O resíduo foi particionado entre acetato de etila (150 ml) e 10% de carbonato de potássio aquoso (100 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com etanol (5 ml) para produzir um rendimento de 71% (1,71 g) de 1-(2-aminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-carboxilato de etila **101d** como um sólido branco: mp 102–104 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,61 (s, 1H), 6,22 (br, 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); MS (APCI+) *m/z* 237,2 (M+H).

EXEMPLO 101E **3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 101E**

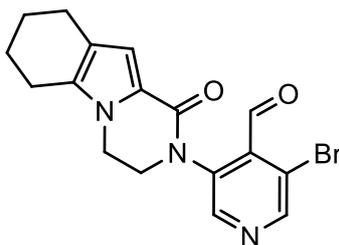


101e

[00189] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com **101d** (1,80 g, 7,63 mmol), etóxido de sódio (1,55 g, 22,8 mmol) e etanol (50 ml). A mistura foi agitada a 55°C durante 5 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (200 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir um rendimento de 42% (605 mg) de 3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** como um sólido branco:

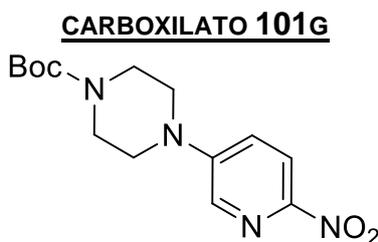
mp 207–209 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,41 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,84 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,42 (m, 2H), 2,51 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,42 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); (APCI+) m/z 191,3 (M+H).

EXEMPLO 101F 3-BROMO-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 101F



[00190] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **101e** (300 mg, 1,57 mmol), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (2) (517 mg, 1,96 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos, 120 mg, 0,2 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (180 mg, 0,2 mmol), Cs_2CO_3 (650 mg, 2 mmol), e 1,4-dioxano (8 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 6 h. Essa foi então resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com DCM/MeOH (de 40:1 a 20:1) para produzir **101f** como um sólido amarelo pálido (350 mg, 40%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.

EXEMPLO 101G TERC-BUTIL 4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 101G



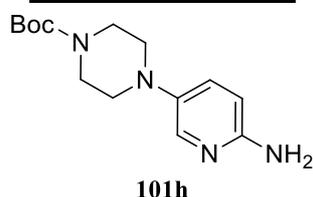
101g

[00191] A uma solução de 5-bromo-2-nitropiridina (30 g, 148 mmol) em DMSO (1 L) foram adicionados K_2CO_3 (40 g, 296 mmol) e *tert*-butil

piperazina-1-carboxilato (28g, 148 mmol). A mistura foi agitada a 65°C de um dia para o outro. Após o resfriamento, essa foi despejada em água (2 L). O sólido precipitado foi coletado e seco sob vácuo. Esse foi então adicionalmente purificado por coluna flash eluindo com 20:1 éter de petróleo/acetato de etila e então com cloreto de metileno para obter **101g** como um sólido amarelo (17 g, 37%). MS: [M+H]⁺ 309.

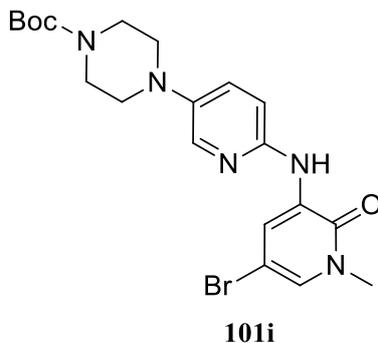
EXEMPLO 101H TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 101H



[00192] Uma garrafa de 500 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com *tert*-butil 4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato **101g** (3,1 g, 10 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 1,0 g) e etanol (100 ml). Essa foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada durante 16 h à temperatura ambiente. O hidrogênio foi então evacuado e nitrogênio foi carregado na garrafa. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir **101h** (2,7 g, 97%). MS: [M+H]⁺ 279.

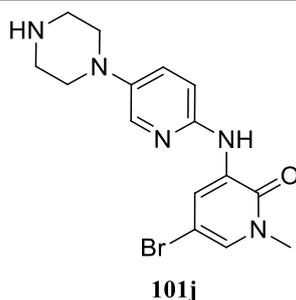
EXEMPLO 101I TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDINA-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 101I



[00193] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

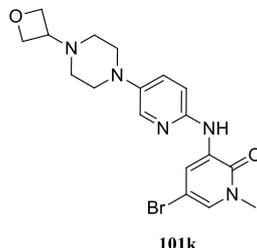
100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), **101h** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol), e carbonato de céσιο (3,8 g, 12 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, XantPhos (272 mg, 0,47 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (430 mg, 0,47 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 3 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente, particionada entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml), e filtrada. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (50 ml x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (50 ml), e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com 50:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **101i** (1,3 g, 59%). MS: [M+H]⁺ 464.

EXEMPLO 101J 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 101J



[00194] Uma mistura de **101i** (3,6 g, 7,8 mmol) e 4,0 M HCl/dioxano (10 ml) foi agitada durante 5 h à temperatura ambiente. Essa foi então concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi basicado com 1,0M de NaOH aquoso e extraído com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e concentradas sob pressão reduzida para obter **101j** (2,46 g, 87%). MS: [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



[00195] Uma mistura de **101j** (2,75 g, 7,5 mmol), oxetan-3-ona (1,6 g, 22,7 mmol), NaBH₃CN (4,75 g, 22,5 mmol), e cloreto de zinco (3 g, 22,7 mmol) em metanol (125 ml) foi agitada durante 5 horas a 50°C. A mistura foi adicionada à água e extraída com cloreto de metileno três vezes. As camadas orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 25:1 cloreto de metileno/metanol para obter **101k** (1,92 g, 61%). MS: [M+H]⁺ 420. ¹H NMR (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

[00196] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **101k** (10,5 g, 25 mmol), Pin₂B₂ (15,6 g, 2,5 eq., 62 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,14 g, 0,05 eq., 1,25 mmol), X-phos (1,16 g, 0,1 eq., 2,5 mmol), AcOK (7,35 g, 3 eq., 75 mmol) e dioxano (150 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 14 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado por

PE/EA=3/1 (80 ml) para produzir **101I** como um sólido amarelo (10,5 g, 94%). MS: [M+H]⁺ 468.

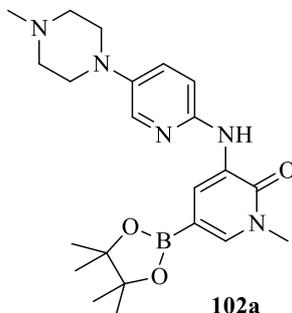
EXEMPLO 101M 3-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 101M

[00197] Um tubo vedado foi carregado com **101f** (200 mg, 0,53 mmol), **101I** (250 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol), e NaOAc (85 mg, 1,0 mmol) em acetonitrila/H₂O (8 ml/1mL). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C em um tubo vedado durante 4 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado em *vacuo*. O resíduo foi purificado em Combi-flash de fase reversa eluindo com 20:1 DCM/MeOH para produzir **101m** (135 mg, 40%). LCMS: [M+H]⁺ 635.

EXEMPLO 1012-(4-(HIDROXIMETIL)-5-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 101

[00198] Uma mistura de **101m** (135 mg, 0,21 mmol) e NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada a 0°C durante 0,5 h. A mistura foi arrefecida com água e o resíduo foi extraído com EtOAc (5 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **101** (55 mg, 40%). LCMS: [M+H]⁺ 637. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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



[00199] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 1 L equipado com um agitador magnético e termorregulador foi purgado com nitrogênio e carregado com 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona preparada de acordo com US 2009/0318448, (10,0 g, 0,027 mol), bis(pinacolato)diboro (8,06 g, 0,032 mol), acetato de potássio (10,4 g, 0,11 mol) e 1,4-dioxano (200 ml). Após um fluxo de nitrogênio ser passado através da suspensão resultante durante 30 min., Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (582 mg, 0,795 mmol) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada em refluxo durante 3 h. Então, essa foi resfriada à temperatura ambiente, particionada entre água (400 ml) e acetato de etila (600 ml) e filtrada através de um tampão de CELITE®. A fase orgânica foi extraída, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi triturado com uma mistura de dietil éter (50 ml) e hexanos (250 ml), e a suspensão foi filtrada. A torta de filtro foi seca sob vácuo à temperatura ambiente para produzir um rendimento de 27 % (3,04 g) de 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** como um sólido marrom.

EXEMPLO 102B 3-(1-METIL-5-(5-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 102B

[00200] Um tubo vedado foi carregado com 3-bromo-5-(1-oxo-

3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona **102a** (225 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1 mmol), e NaOAc (85mg, 1 mmol) em acetonitrila/H₂O (8 ml/1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 4 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado em *vacuo*. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com 20:1 DCM/MeOH para produzir **102b** (135 mg, 43%). LCMS: [M+H]⁺ 593.

EXEMPLO 102 2-(4-(HIDROXIMETIL)-5-(1-METIL-5-(5-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 102

[00201] Uma mistura de 3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **102b** (135 mg, 0,22 mmol) e NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada a 0°C durante 0,5 h. A mistura foi arrefecida com água e o resíduo foi extraído com EtOAc (5 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **102** (18 mg, 20%). LCMS: [M+H]⁺ 595. ¹H NMR (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

[00202] A uma solução de 2-bromo-4-cloropiridina (1,6 g, 8,0 mmol) em tetrahidrofurano anidro (40 ml) resfriado a -70°C adicionou-se a solução de diisopropilamida de lítio (5,0 ml, 10,0 mmol, 2,0 M) durante um

período de 5 minutos e agitada a -70°C durante mais 1 h. DMF anidro (1,3 g) foi introduzido durante um período de 3 minutos e a mistura foi agitada durante mais 30 minutos. Essa foi então arrefecida com NH_4Cl saturado (30 ml) e extraída com acetato de etila (20 ml \times 3). A camada orgânica combinada foi seca em Mg_2SO_4 anidro, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (20:1) para produzir **103a** como um sólido amarelo (900 mg, 48%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 103B**

[00203] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **103a** (800 mg, 3,5 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (665 mg, 3,5 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (320 mg, 0,35 mmol), XantPhos (400 mg, 0,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1) para produzir **103b** como um sólido amarelo (1,2 g, 50%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.

EXEMPLO 103C **4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 103C**

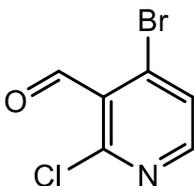
[00204] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo

foi carregado com **103b** (600 mg, 1,0 mmol), 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 **101I** (468 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,1 mmol), K₃PO₄·3H₂O (678 mg, 3,0 mmol), e tetrahidrofurano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para produzir **103c** como um sólido amarelo (510 mg, 73%). MS: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 103

[00205] À solução de **103c** (500 mg, 0,8 mmol) em metanol (50 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (91 mg, 2,4 mmol) a 0°C agitado durante mais 30 minutos. Então a mistura de reação foi arrefecida com água (3 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **103** (224 mg, 45%). LCMS: [M+H]⁺ 637. ¹H NMR (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).

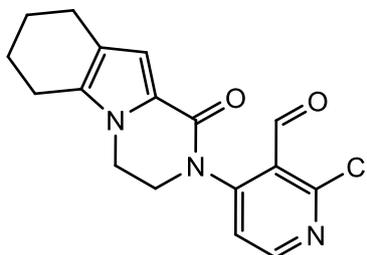
EXEMPLO 104A 4-BROMO-2-CLORONICOTINALDEÍDO 104A



[00206] A uma solução de 4-bromo-2-cloropiridina (12,0 g, 60,0

mmol) em tetrahidrofurano anidro (300 ml) resfriado a -70°C adicionou-se a solução de diisopropilamida de lítio (30,0 ml, 60,0 mmol, 2,0 M) durante um período de 30 minutos e agitada durante mais 2 h a -70°C . DMF anidro (12,0 g) foi introduzido durante um período de 10 minutos e agitado durante mais 30 minutos. Esse foi então arrefecido com NaHCO_3 saturado (200 ml), extraído com acetato de etila (100 ml \times 3). A camada orgânica combinada foi seca em Mg_2SO_4 anidro, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (20:1) para produzir **104a** como um sólido amarelo (4,0 g, 29%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H).

EXEMPLO 104B **2-CLORO-4-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 104B**



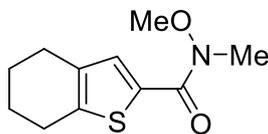
[00207] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **104a** (1,1 g, 5,0 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (477 mg, 2,5 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (230 mg, 0,25 mmol), XantPhos (430 mg, 0,75 mmol), Cs_2CO_3 (1,6 g, 5,0 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para produzir **104b** como um sólido amarelo (1,1 g, 80%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.

EXEMPLO 104c 2-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-4-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 104c

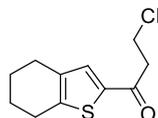
[00208] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **104b** (658 mg, 1,0 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (622 mg, 2,0 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (65 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄·3H₂O (361 mg, 1,6 mmol), e tetrahidrofurano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para produzir **104c** como um sólido amarelo (400 mg, 63%). MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-4-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 104

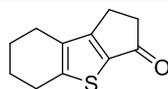
[00209] À solução de **104c** (360 mg, 0,6 mmol) em metanol (50 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (70 mg, 1,8 mmol) a 0°C e agitada durante mais 30 minutos. Então a mistura de reação foi arrefecida com água (2 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **104** (63 mg, 16%) como um sólido branco sujo. LCMS: [M+H]⁺ 637. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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-METÓXI-N-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROBENZO[B]TIOFENO-2-**CARBOXAMIDA 105A****105a**

[00210] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio, carregado com ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (3,00 g, 16,5 mmol), cloreto de metileno (80 ml), e DMF (60 mg, 0,825 mmol) e resfriado a 0 °C. À solução resultante, cloreto de oxalila (2,31 g, 18,2 mmol) foi adicionado por gotejamento. Após essa adição ser concluída, a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Após esse período de tempo, a reação foi concentrada até secar sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi dissolvido em cloreto de metileno (80 ml) e a solução resfriada a 0 °C. Trietilamina (5,00 g, 49,5 mmol) e N,O-dimetilidroxilamina (1,61 g, 16,5 mmol) foram então adicionadas. Após a adição ser concluída, o banho de resfriamento foi removido, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi particionada entre água (100 ml) e acetato de etila (200 ml). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 ml), seguido por salmoura (100 ml) e secos com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash para produzir um rendimento de 88% de **105a** (3,29 gm) como um sólido branco: mp 36–37 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); MS (APCI+) m/z 226,3 (M+H).

EXEMPLO 105B 3-CLORO-1-(4,5,6,7-TETRAHIDROBENZO[B]TIOFEN-2-**IL)PROPAN-1-ONA 105B****105b**

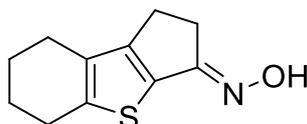
[00211] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio e carregado com **105a** (2,70 g, 12,0 mmol) e THF anidro (45 ml), e a solução foi resfriada a -10°C com acetona/banho de gelo. Uma solução 1,0 M de brometo de vinilmagnésio em THF (13,2 ml, 13,2 mmol) foi adicionada por gotejamento, e a mistura de reação resultante foi agitada a 0°C durante 4 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (100 ml) e 2 M de ácido hidrocloreto aquoso (40 ml). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 ml), seguido por salmoura (100 ml), secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno (30 ml), e uma solução 2 M de cloreto de hidrogênio em dietil éter (15 ml) foi adicionada. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 h, os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A purificação do resíduo resultante por cromatografia de coluna forneceu um rendimento de 29% (804 mg) de **105b** como um sólido branco sujo: mp 57–58 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); MS (ECI+) *m/z* 229,1 (M+H).

EXEMPLO 105C 5,6,7,8-TETRAHIDRO-1H-BENZO[B]CICLOPENTA[D]TIOFEN-**3(2H)-ONA 105C****105c**

[00212] Um frasco de fundo arredondado com gargalo de único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **105b** (800 mg, 3,51 mmol) e 98% de ácido sulfúrico (8 ml). Após agitação a 95°C durante 16 h, a mistura de reação foi despejada em gelo (50 g), e a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (3 × 50 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash para produzir **105c** em um rendimento de 47% (320 mg) como um sólido branco sujo: mp 75–76 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (m, 2H), 2,87–2,83 (m, 4H), 2,56 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,84 (m, 4H).

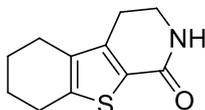
EXEMPLO 105D 5,6,7,8-TETRAHIDRO-1H-BENZO[B]CICLOPENTA[D]TIOFEN-

3(2H)-ONA OXIMA 105D

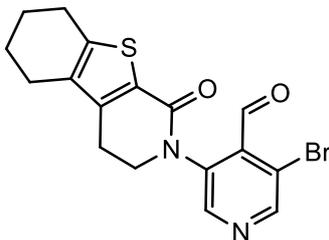


105d

[00213] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador mecânico e entrada de nitrogênio foi carregado com cloridrato de hidroxilamina (573 mg, 8,25 mmol) e metanol (10 ml). A mistura foi resfriada a 0°C utilizando um banho de gelo. Acetato de sódio (677 mg, 8,25 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. Após esse período de tempo, **105c** (319 mg, 1,65 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após esse período de tempo, a mistura foi concentrada, e o resíduo resultante foi triturado com água (10 ml). O sólido resultante foi coletado e seco em um forno de vácuo a 45 °C para produzir um rendimento de 84% (287 mg) de **105d** como um sólido branco sujo: mp 173–174 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,77–2,73 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 1,75 (m, 4H); MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

EXEMPLO 105E 3,4,5,6,7,8-HEXAIDROBENZOTIENO[2,3-C]PIRIDIN-1(2H)-ONA**105E****105e**

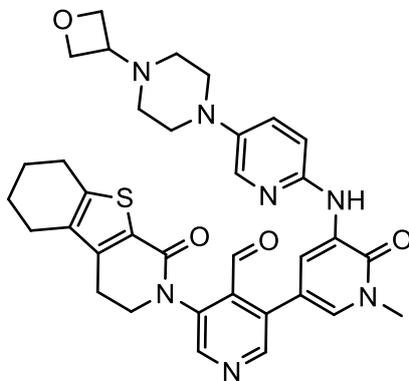
[00214] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo, agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com **105d** (285 mg, 1,38 mmol) e ácido polifosfórico (15 g). Após agitação a 80°C durante 16 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e água (30 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos e filtrada. A torta de filtro foi lavada com água (20 ml) e seca em um forno de vácuo a 45°C para produzir um rendimento de 75% (215 mg) de **105e** como um sólido branco sujo: mp 203 °C dec; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). MS (APCI+) *m/z* 208,3 (M+H).

EXEMPLO 105F 3-BROMO-5-{6-OXO-8-TIA-5-AZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7)-DIEN-5-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 105F

[00215] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldeído (400mg, 1,5 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (146 mg, 0,76 mmol), e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmol). Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) foram adicionados, e a

mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **105f** (200 mg, 70%). MS: [M+H]⁺ 377.

EXEMPLO 105G 3-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-5-{6-OXO-8-TIA-5-AZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7)-DIEN-5-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 105G



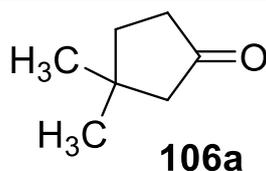
[00216] Um tubo vedado foi carregado com **105f** (200 mg, 0,53 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol), e NaOAc (80 mg, 1 mmol) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 de DCM/MeOH para produzir **105g** em um rendimento de 40% (138 mg) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 638.

EXEMPLO 105 4-HIDROXIMETIL- 3-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-5-{6-OXO-8-TIA-5-AZATRICICLO-[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7)-DIEN-5-IL}PIRIDINA 105

[00217] A uma solução de 3-[1-metil-5-({5-[4-(oxetan-3-il) piperazin-1-

il]piridina-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-5-{6-oxo-8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7)-dien-5-il}piridina-4-carbaldeído **105g** (130 mg, 0,20 mmol) em metanol (5 ml) a 0°C adicionou-se boroidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmol) e foi agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **105** (90 mg, 65 %). LCMS: [M+H]⁺ :654. ¹H NMR (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-DIMETILCICLOPENTANONE 106A

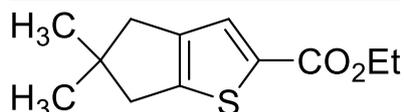


[00218] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 1 L equipado com um agitador magnético, funil de adição e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com éter (200 ml) e iodeto de cobre (I) (54,46 g, 0,286 mol). A mistura foi resfriada a 0°C, metilítio (1,6 M em éter, 357,5 ml, 0,572 mol) foi adicionada por gotejamento à mistura de reação durante 1,5 h e agitada a 0°C durante mais 2 h. Após esse período de tempo, a solução de 3-metilciclo-pent-2-enona (25 g, 0,260 mol) em éter (150 ml) foi adicionada por gotejamento durante 1,5 h. A mistura de reação foi então agitada a 0°C durante 2 h e despejada em deca-hidrato de sulfato de sódio (300 g). A mistura resultante foi agitada durante 30 min. Após esse período de tempo, a mistura foi filtrada e lavada com éter (1000 ml). O filtrado foi concentrado e destilado sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 70% (20,5 g) de 3,3-dimetilciclo-pentanona **106a** como um líquido incolor: bp 50–55 °C (em 10 mmHg); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

2,31 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz); MS (ESI+) m/z 113,3 (M+H).

EXEMPLO 106B 5,5-DIMETIL-5,6-DIHDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-

CARBOXILATO DE ETILA 106B

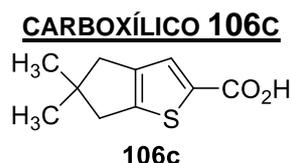


106b

[00219] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 500 ml equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo, funil de adição e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com DMF (9,49 g, 0,100 mol) e cloreto de metileno (100 ml). A mistura de reação foi resfriada a 0°C e oxicloreto de fósforo (14,1 g, 0,920 mol) foi adicionado por gotejamento à reação durante 30 min. Uma vez que a adição está completa, a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. Após esse período de tempo, uma solução de **106a** (11,2 g, 0,100 mol) em cloreto de metileno (100 ml) foi adicionada por gotejamento durante 1 h. A reação foi então agitada em refluxo durante 18 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e despejada em uma mistura de gelo picado (400 ml) e acetato de sódio (100 g, 1,22 mol). A mistura resultante foi agitada durante 45 min. Após esse período de tempo, a camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (2 × 500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram então lavadas com água (2 × 200 ml), seguido por salmoura (200 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi então removido por filtração, e o filtrado foi concentrado para produzir um produto bruto 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldeído que foi colocado em um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 500 ml frasco de fundo arredondado com três gargalos equipado com um agitador mecânico, condensador de refluxo e entrada de

nitrogênio. Cloreto de metileno (200 ml), 2-mercaptoacetato de etila (11,0 g, 0,092 mol) e trietilamina (30 g, 0,207 mol) foram então adicionados. A mistura de reação foi então agitada em refluxo durante 6 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada em um resíduo laranja espesso. Etanol (200 ml) e trietilamina (30,0 g, 0,207 mol) foram adicionados e a reação foi aquecida em refluxo durante 12 h. A reação foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi diluído com éter (600 ml). A mistura resultante foi lavada com 1 M de ácido hidrocloreto (150 ml), salmoura (100 ml), seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash para produzir **106b** em 34% de rendimento (7,70 g) como um líquido incolor: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 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); MS (ESI+) m/z 225,1.

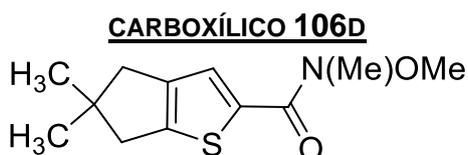
EXEMPLO 106C **ÁCIDO 5,5-DIMETIL-5,6-DI-HIDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-**



[00220] A um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo, **106b** (4,00 g, 17,8 mmol) foi dissolvido em etanol (50 ml). THF (50 ml), água (50 ml) e hidróxido de lítio (854 mg, 35,6 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 60°C durante 4 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e acidificada com 2M de ácido hidrocloreto em pH 1,5, e então extraída com acetato de etila (2 x 200 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água (2 x 100 ml), seguido por salmoura (100 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de

secagem foi então separado por filtração. Após evaporar o filtrado resultante, **106c** foi obtido em 91% de rendimento (3,2 g) como um sólido branco: mp 170–172 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,20 (s, 6H); MS (ESI⁻) *m/z* 195,0.

EXEMPLO 106D ÁCIDO 5,5-DIMETIL-5,6-DI-HIDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-



106d

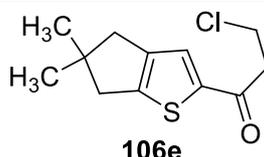
[00221] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo e um borbulhador colocado no condensador foi carregado com **106c** (2,30 g, 11,6 mmol), tolueno (25 ml), cloreto de tionila (4,09 g, 34,9 mmol) e DMF (1 gota). A mistura foi aquecida em refluxo durante 1 h e então evaporada sob pressão reduzida em um evaporador giratório a 45°C. O cloreto de ácido resultante foi diluído com cloreto de metileno (20 ml).

[00222] Em um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 250 ml separado equipado com um agitador magnético, cloridrato de *N,O*-dimetilidroxilamina (2,26 g, 23,2 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (2,97 g, 23,0 mmol) foram dissolvidos em cloreto de metileno anidro (20 ml) sob nitrogênio, e a solução foi resfriada a 0°C em um banho de gelo/água. A solução do cloreto de ácido foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi extraída com água (100 ml), 10% de ácido cítrico aquoso (50 ml) e uma mistura 1:1 de bicarbonato de sódio aquosa saturada e água (100 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida em um evaporador giratório para produzir um rendimento de 93% (2,60 g) de **106d** como um sólido amarelo-claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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-CORO-1-(5,5-DIMETIL-5,6-DIHDRO-4H-

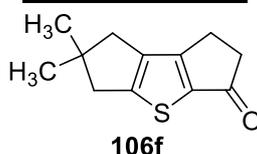
CICLOPENTA[B]TIOFEN-2-IL)PROPAN-1-ONA 106E



[00223] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio e carregado com **106d** (2,41 g, 10,0 mmol) e THF anidro (20 ml). A solução foi resfriada a -70 °C, e 1 M de brometo de vinilmagnésio em THF (11 ml, 11,0 mmol) foi adicionado com a temperatura de reação mantida abaixo de -60 °C. A mistura de reação foi agitada a -13 a -7 °C durante 2 h e então aquecida à temperatura ambiente durante 30 min. A reação foi novamente resfriada a -70 °C, e uma solução de cloreto de hidrogênio 2 M em éter (22,5 ml, 45 mmol) foi adicionada. A reação foi então armazenada em um congelador a -10 °C de um dia para o outro. Após esse período de tempo, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida em um evaporador giratório, e o resíduo resultante particionado entre água (100 ml) e éter (100 ml). O extrato de éter foi seco em sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida em um evaporador giratório para produzir **106e** bruto (2,86 g, 118%) como um óleo marrom com aproximadamente 75% de pureza (por NMR): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 3,89 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,30 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

EXEMPLO 106F 6,6-DIMETIL-1,2,6,7-TETRAHIDRODICCICLOPENTA[B,D]TIOFEN-

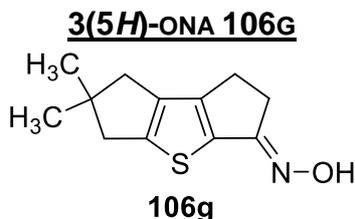
3(5H)-ONA 106F



[00224] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **106e** bruto (2,86 g, 10,0 mmol presumindo um rendimento quantitativo) e 98% de ácido sulfúrico. A mistura de reação foi aquecida em um banho de óleo a 90 °C de um dia para o outro. A mistura de reação foi colocada em um banho de gelo/acetona, e uma solução fria (5 °C) de fosfato dipotássio de hidrogênio (105 g, 0,603 mol) em água (300 ml) foi adicionada em uma parte. A mistura resultante foi agitada com acetato de etila (300 ml) e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila (100 ml). A camada de acetato de etila do filtrado foi separada, seca com sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida em um evaporador giratório. o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica, 80:20 hexanos/acetato de etila) para produzir **106f** em 37% de rendimento em duas etapas (683 mg) como um sólido marrom amorfo: mp 60–62 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2,92–2,87 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,26 (s, 6H); LCMS (ESI+) *m/z* 207,0 (M+H).

EXEMPLO 106G 6,6-DIMETIL-1,2,6,7-TETRAHIDRODICCICLOPENTA[B,D]TIOFEN-

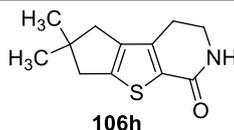


[00225] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com cloridrato de hidroxilamina (688 mg, 9,90 mmol), acetato de sódio (812 mg, 9,90 mmol) e metanol (10 ml), e a mistura à temperatura ambiente durante 30 min. Após esse período de tempo, uma solução de **106f** (680 mg, 3,30 mmol) foi adicionada por gotejamento à temperatura ambiente, e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 14 h sob atmosfera de nitrogênio. Desde que a reação não esteja completa, cloridrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol) e acetato de sódio (1,35 g, 16,5 mmol) foram adicionados, e a agitação continuou

à temperatura ambiente durante 58 h. Após esse período de tempo, a mistura foi diluída com cloreto de metileno (150 ml) e água (100 ml), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado para produzir **106g** bruto em rendimento quantitativo (730 mg) como um semissólido amarelo que foi usado na etapa seguinte sem purificação: mp 122–124°C; ¹H NMR para o isômero maior (500 MHz, CDCl₃) δ 3,13–3,11 (m, 2H), 2,85–2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,24 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).

EXEMPLO 106H 6,6-DIMETIL-3,4,6,7-TETRAHIDRO-5H-

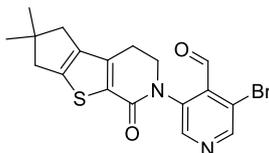
CICLOPENTA[4,5]TIENO[2,3-C]PIRIDINA-1(2H)-ONA 106H



[00226] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 100 ml equipado com um condensador de refluxo, agitador mecânico e entrada de nitrogênio foi carregado com **106g** (700 mg, 3,16 mmol) e ácido polifosfórico (25 g). A mistura de reação foi agitada a 80°C durante 13 h sob atmosfera de nitrogênio. Após esse período de tempo, a mistura foi resfriada a 0°C e água (50 ml) foi adicionada por gotejamento cuidadosamente mantendo a temperatura interna entre 10–45°C. A mistura foi diluída com 90:10 cloreto de metileno/metanol (100 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 90:10 cloreto de metileno/metanol (50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml), salmoura (150 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica, 95:5 cloreto de metileno/metanol) para produzir 6,6-dimetil-3,4,6,7-tetrahidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-c]piridina-1(2H)-ona **106h** em 90% de rendimento (630

mg) como um sólido branco sujo amorfo: mp 205–207 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); MS (ESI+) *m/z* 222,0 (M+H).

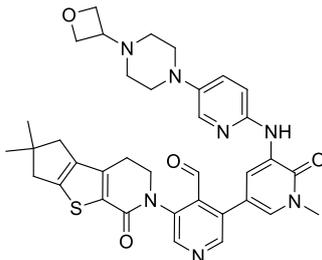
EXEMPLO 106i 3-BROMO-5-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8), 2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 106i



106i

[00227] A um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotin-aldeído (400mg, 1,5 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona (**106h**) (170 mg, 0,76 mmol), e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmol). Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **106i** (200 mg, 65%). MS: [M+H]⁺ 405.

EXEMPLO 106J 3-[1-METIL-5-{5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-5-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8), 2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 106J



106j

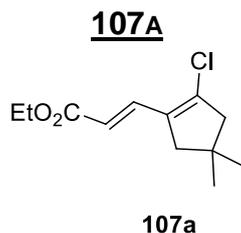
[00228] Um tubo vedado foi carregado com **106i** (200 mg, 0,50

mmol), 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 **101i** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol), e NaOAc (80 mg, 1 mmol) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 DCM/MeOH para produzir **106j** (130 mg, 40%) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 666.

EXEMPLO 106 **4-HIDROXIMETIL-3-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIPIDIRIDIN-3-IL]-5-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8), 2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 106**

[00229] A uma solução de **106j** (130 mg, 0,20 mmol) em metanol (5 ml) a 0°C foi adicionado boroidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmol) e agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **106** (60 mg, 45 %) como um sólido amarelo. LCMS: [M+H]⁺: 668. ¹H NMR (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).

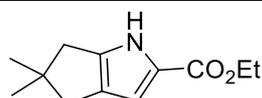
EXEMPLO 107A **(E)-ETIL 3-(2-CLORO-4,4-DIMETILCICLOPENT-1-ENIL)ACRILATO**



[00230] Os dois seguintes procedimentos foram adaptados de

Organic Preparations and Procedures Int., 29(4):471-498. Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldeído (38 g, 240 mmol) em benzeno (240 ml). À solução adicionou-se trifenilfosforano de etoxycarbonilmetileno (84 g, 240 mmol). A mistura foi agitada durante 14 h. Após esse período de tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo foi triturado com hexanos (2 L) para extrair o produto dos subprodutos de PPh₃. A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de 100% hexano – 1:1 hexano/acetato de etila para produzir um rendimento de 37% (20 g) de (E)-etil 3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-enil)acrilato **107a**.

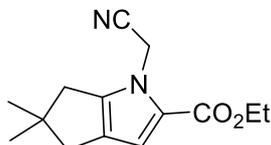
EXEMPLO 107B **5,5-DIMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROCICLOPENTA[B]PIRROL-2-CARBOXILATO DE ETILA 107B**



107b

[00231] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com **107a** (17 g, 74 mmol) em DMSO (100 ml). À solução adicionou-se azida de sódio (9,6 g, 150 mmol). A mistura foi então aquecida a 75 °C e agitada durante 8 h. Após o resfriamento à rt (temperatura ambiente), H₂O (100 ml) e CH₂Cl₂ (200 ml) foram adicionados e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando um gradiente de 100% hexano – 1:1 hexano/acetato de etila para produzir um rendimento de 37% (5,7 g) of **107b**.

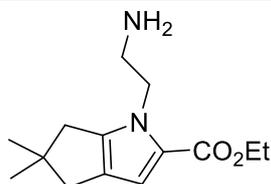
EXEMPLO 107C 1-(CIANOMETIL)-5,5-DIMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROCICLO-PENTA[B]PIRROL-2-CARBOXILATO DE ETILA 107C



107c

[00232] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com **107b** (6,2 g, 30 mmol) em DMF (57 ml). À solução adicionou-se NaH (80% de dispersão em óleo mineral, 1,26 g, 42,1 mmol). A mistura resultante foi agitada à rt durante 90 min. Após esse período de tempo, bromoacetonitrila (2,94 ml, 42 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 14 h. Após esse período de tempo, água (100 ml) e acetato de etila (200 ml) foram adicionados e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 X 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir a 95% rendimento (7 g) of **107c**.

EXEMPLO 107D CLORIDRATO 1-(2-AMINOETIL)-5,5-DIMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROCICLO-PENTA[B]PIRROL-2-CARBOXILATO DE ETILA 107D



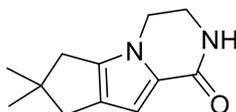
107d

[00233] Uma garrafa de reator Parr de 500 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com 10% de paládio em carbono (50% úmido, 2,0 g de peso seco), **107c** (4,5 g, 18 mmol), 12% de ácido hidrocloreto (9,2 ml, 37 mmol), acetato de etila (80 ml) e etanol (52 ml). A garrafa foi fixada em um hidrogenador Parr, evacuada, carregada com gás hidrogênio até uma pressão de 50 psi e

agitada durante 6 h. Após esse período de tempo, o hidrogênio foi evacuado, e nitrogênio foi carregado na garrafa. CELITE® 521 (10,0 g) foi adicionado, e a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE® 521. A torta de filtro foi lavada com etanol (2 x 50 ml), e os filtrados combinados foram concentrados até secar sob pressão reduzida. O resíduo bruto de cloridrato 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etila **107d** foi conduzido para a próxima etapa sem purificação adicional.

EXEMPLO 107E 4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-

DIEN-9-ONA 107E



107e

[00234] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com cloridrato de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrol-2-carboxilato bruto **107d** (~18 mmol), etóxido de sódio (6,2 g, 92 mmol) e etanol (120 ml). A mistura foi agitada a 55°C de um dia para o outro. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (200 ml) e água (100 ml). A solução foi filtrada. O sólido foi lavado com acetato de etila (15 ml) para obter 850 mg de produto desejado **107e**. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida até quase secarem. A solução foi filtrada e o sólido (1,44 g) foi lavado com acetato de etila (15 ml). Os sólidos combinados foram secos sob vácuo para fornecer 61% de rendimento (2,3 g) of **107e**.

EXEMPLO 107F 3-BROMO-5-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 107F

[00235] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (400 mg, 1,5 mmol), **107e** (155 mg, 0,76 mmol), e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmol). Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,08 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **107f** (200 mg, 70%). MS: [M+H]⁺ 388.

EXEMPLO 107G 5-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-3-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 107G

[00236] Um tubo vedado foi carregado com **107f** (200 mg, 0,51 mmol), 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 **101I** (240 mg, 0,51 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (230 mg, 1 mmol), e NaOAc (80 mg, 1 mmol) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 of DCM/MeOH para produzir **107g** em 35% de rendimento (120 mg) como um sólido marrom. MS: [M+H]⁺ 649.

EXEMPLO 10710-4-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-4-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-3-IL]-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 107

[00237] A uma solução de **107g** (120 mg, 0,18 mmol) em

metanol (5 ml) a 0°C adicionou-se boroidreto de sódio (22 mg, 0,6 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **107** (72 mg, 60 %). LCMS: [M+H]⁺ :651. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 108A

[00238] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (826 mg, 0,9 mmol), XantPhos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs₂CO₃ (5,8 g, 18,0 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **108a** como um sólido amarelo (730 mg, pureza: 99%; rendimento: 31,7 %). MS: [M+H]⁺ 344,0.

EXEMPLO 108B 4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}NICOTINALDEÍDO 108B

[00239] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10- diaza-triciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-

2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (350 mg, 1,02 mmol), 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 **101I** (476 mg, 1,02 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (83 mg, 0,10 mmol), K₃PO₄ (526 mg, 3,06 mmol), e tetrahidrofuran (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para produzir **108b** como um sólido branco (400 mg, 61%). MS: [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-DIHIPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)- 4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 108**

[00240] A uma solução de 4-(1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}nicotinaldeído **108b** (400 mg, 0,62 mmol) em metanol (30 ml) a 0°C adicionou-se boridreto de sódio (70 mg, 1,86 mmol) e agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **108** (170 mg, 42 %). LCMS: [M+H]⁺ 651,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 109A**

[00241] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (660 mg, 3,0 mmol), 4,4-dimetil-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-9-ona **106h** (665 mg, 3,0 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (270 mg, 0,3 mmol), XantPhos (340 mg, 0,6 mmol), Cs₂CO₃ (2,0 g, 6,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano para produzir **109a** como um sólido amarelo (105 mg, 14%). MS: [M+H]⁺ 361.

EXEMPLO 109B 4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]-DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}NICOTINALDEÍDO 109B

[00242] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **109a** (75 mg, 0,2 mmol), 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 **101I** (94 mg, 0,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄·3H₂O (140 mg, 0,6 mmol), e tetrahidrofurano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para **109b** como um sólido amarelo (60 mg, 47%). MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-4,4-DIMETIL-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]-DODECA-1(8),2(6)-DIEN-9-ONA 109

[00243] A uma solução de **109b** (60 mg, 0,1 mmol) em metanol (5 ml) a 0°C adicionou-se boroidreto de sódio (11 mg, 0,3 mmol) e a mistura foi

agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (0,3 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **109** (14 mg, 24%) como um sólido marrom. LCMS: [M+H]⁺ 668. ¹H NMR (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 110A 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

[00244] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (0,45 g, 1,08 mmol), (PinB)₂ (1,37 g, 5,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0,054 mmol), X-Phos (52 mg 0,11 mmol), KOAc(318 mg, 3,24 mmol), 1, 4-dioxano 20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 15 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **110a** bruto, que foi usado diretamente na próxima reação. MS: [M+H]⁺ 426.

EXEMPLO 110B 4-(1-METIL-5-(6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 110B

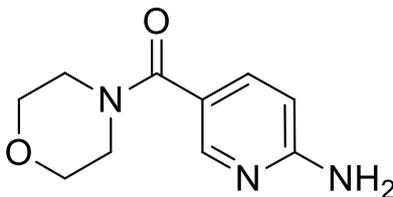
[00245] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (377mg, 1,15 mmol), **110a** (320 mg, 0,78 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (130 mg, 0,16 mmol), K₃PO₄·3H₂O (52,9 mg, 0,23 mmol), e

tetrahidrofurano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo de um dia para o outro, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1) para produzir **110b** como um sólido amarelo (351 mg, 76%). MS: $[M+H]^+$ 593.

EXEMPLO 110 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(6-(4-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 110

[00246] À solução de **110b** (60 mg, 0,1 mmol) em metanol (50 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (11,5 mg, 0,3 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada durante mais 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (3 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **110** (26,2 mg, 49%). LCMS: $[M+H]^+$ 595. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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

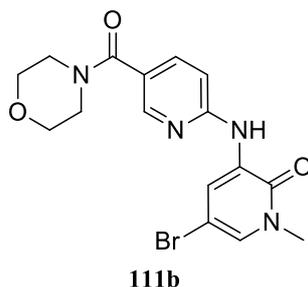


111a

[00247] A uma solução de morfolina (9,00 g, 103 mmol) em EtOH (400 ml) adicionou-se EDCI (10,0 g, 52,2 mmol), HOBt (7,00 g 51,8 mmol), e

ácido 6-aminonicotínico (6,00 g, 43,4 mmol). Após agitação durante 18 h, a suspensão resultante foi filtrada. O sólido foi triturado com uma mistura de MeOH (100 ml) e cloreto de metileno (100 ml) para produzir **111a** como um sólido branco (2,7 g, 30%). LCMS: (M+H)⁺ 208.

EXEMPLO 111B 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 111B



[00248] Após o procedimento descrito para a síntese de **101i**, o intermediário **111a** e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona foram reagidos para obter **111b** em 21% de rendimento. LCMS: (M+H)⁺ 394. ¹H NMR (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-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-2(1H)-ONA 111C

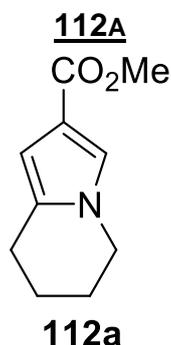
[00249] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com **111b** (1,0 g, 0,25 mmol), X-phos (120 mg, 0,025 mmol), Pd₂(dba)₃ (110 g, 0,0125 mmol), KOAc (750 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (3,2g, 1,25mmol) e 1,4-dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 15 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **111c** como um sólido amarelo (700 mg, 63%). MS: [M+H]⁺ 441.

EXEMPLO 111D 4-(1-METIL-5-(5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 111D

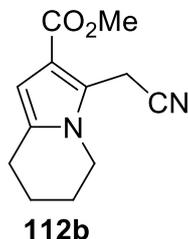
[00250] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com **111c** (450 mg, 1,26 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (413 mg, 1,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0,126 mmol), K₃PO₄·3H₂O (85 mg, 0,352 mmol), e THF (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 15 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 7:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **111d** como um sólido amarelo (700 mg, 63%). MS: [M+H]⁺ 608.

EXEMPLO 1112-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 111

[00251] Uma mistura de **111d** (60 mg, 0,05 mmol), NaBH₄ (6,4mg, 0,1mmol) e MeOH (5 ml) foi agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para obter **111** (27 mg, 44%). LCMS: [M+H]⁺ 610. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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).

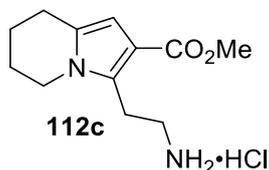
EXEMPLO 112A **5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINE-2-CARBOXILATO DE METILA**

[00252] Um frasco de fundo arredondado de 500 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com ácido 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxílico (30,4 g, 184 mmol), DMF (1,00 g, 13,6 mmol) e cloreto de metileno (300 ml). A solução foi resfriada a 0°C utilizando um banho de gelo. Cloreto de oxalila (28,0 g, 221 mmol) foi adicionado por gotejamento, e a mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos e agitada durante 5 h. Após esse período de tempo, a solução resultante foi concentrada para produzir um sólido marrom. Esse sólido foi dissolvido em metanol anidro (400 ml), e a solução foi resfriada a 0°C. Trietilamina (57 g, 552 mmol) foi adicionada à mistura de reação, e essa foi agitada durante mais 2 h à temperatura ambiente. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada até secar sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com cloreto de metileno (300 ml) e lavado com água (200 ml) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 ml). A camada orgânica foi seca over sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante Foi titulado com hexano (200 ml) para produzir **112a** em 58% de rendimento (19,1 g) como um sólido branco: mp 72–74 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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+) *m/z* 180,1 (M+H).

EXEMPLO 112B 3-(CIANOMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINE-2-**CARBOXILATO DE METILA 112B**

[00253] Um 500-ml frasco de fundo arredondado com três gargalos equipado com um funil de adição, termômetro e carregado com **112a** (6,70 g, 37,4 mmol), Iodoacetoneitrila (12,5 g, 74,9 mmol), heptaidrato sulfato de ferro (II) (5,20 g, 18,7 mmol) e sulfóxido de dimetila (250 ml). Peróxido de hidrogênio (35%, 18,2 g, 187 mmol) foi adicionado por gotejamento à mistura e, 1 h através de uma bomba de seringa à temperatura ambiente utilizando um banho de água. Heptaidrato sulfato de ferro Iron (II) (2 a 3 equivalentes) foi adicionado à mistura de reação em partes para manter a temperatura entre 25°C a 35°C, até a cor da mistura de reação ficar vermelho escuro. Se TLC mostrar a reação não completa, então mais peróxido de hidrogênio (2-3 equivalentes) e mais heptaidrato sulfato de ferro (II) (1-2 equivalentes) são adicionados da mesma maneira até a reação fica completa. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi particionada entre solução de bicarbonato de sódio saturado (200 ml) e acetato de etila (400 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio saturado (50 ml), secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir um rendimento de 78% (6,40 g) of **112b** como um óleo amarelo: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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 DE CLORETO DE 3-(2-AMINOETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINE-2-CARBOXILATO HIDROGÊNIO DE METILA 112C



[00254] 3-(Cianometil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizina-2-carboxilato de metila **112b** foi hidrogenado com catalisador de óxido de platina sob 50 psi de hidrogênio em etanol e acetato de etila na presença de cloreto de hidrogênio de um dia para o outro à temperatura ambiente para obter **112c** (380 mg, 1,74 mmol) que foi diretamente usado na etapa seguinte.

EXEMPLO 112D 3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 112D



[00255] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com sal de cloreto de metil 3-(2-aminoetil)-5,6,7,8-tetrahydroindolizina-2-carboxilato de hidrogênio de metila **112c** (preparado acima, estimou 1,74 mmol, presumindo um rendimento quantitativo), etóxido de sódio (354 mg, 5,22 mmol) e etanol (20 ml). A mistura foi agitada a 55°C durante 5 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (200 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir um rendimento de 67% (220 mg) of **112d** como um sólido branco: mp 195–197 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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+) m/z 191,3 (M+H).

EXEMPLO 112E 3-BROMO-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 112E

[00256] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (400mg, 1,5 mmol), **112d** (142 mg, 0,76 mmol) e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmol). Xantphos (40 mg, 0,08 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,08 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **112e** (200 mg, 70%). MS: [M+H].

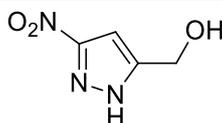
EXEMPLO 112F 3-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 112F

[00257] Um tubo vedado foi carregado com **112e** (200 mg, 0,53 mmol), 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)piridina-2(1H)-ona **101I** (240 mg, 0,51 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (42 mg, 0,05 mmol), K_3PO_4 (230 mg, 1 mmol), e NaOAc (80 mg, 1 mmol) em CH_3CN (5 ml) e H_2O (1,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N_2 . A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 de DCM/MeOH para produzir **112f** (138 mg, 40%) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 112

[00258] Uma mistura de **112f** (130 mg, 0,20 mmol) e NaBH₄ (20 mg, 0,5 mmol) em MeOH (5 ml) foi agitada a 0°C durante 0,5 h. A mistura foi arrefecida com água e extraída com EtOAc (5 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **112** (48 mg, 34%). LCMS: [M+H]⁺ :637. ¹H NMR (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

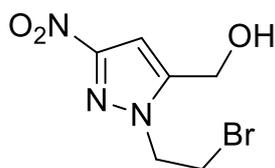


113a

[00259] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 3 L equipado com um agitador mecânico, funil de adição e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) e THF (420 ml) e resfriado a -5°C utilizando um banho de gelo/acetona. Uma solução de complexo de Borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) foi adicionada em uma taxa que manteve a temperatura de reação interna abaixo de 5°C. Após a adição estar completa, o banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada a -5°C utilizando um banho de gelo/acetona, água (70 ml) e 4N ácido hidrocloreto (70 ml) foi adicionado e a reação foi agitada em refluxo durante 1 h para destruir o complexo de borano

com pirazol. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida a um volume de aproximadamente 30 ml. Acetato de etila (175 ml) foi adicionado e a mistura agitada durante 15 min. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (4 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 50 ml), salmoura (50 ml) e secas com sulfato de sódio, o agente de secagem foi removido por filtração, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol **113a** em um rendimento de 94% (24,0 g) como um sólido amarelo-claro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,90 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 4,53(d, 2H, *J* = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 144,0 (M+H).

EXEMPLO 113B (1-(2-BROMOETIL)-3-NITRO-1*H*-PIRAZOL-5-IL)METANOL 113B

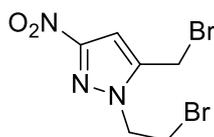


113b

[00260] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 1L equipado com um agitador mecânico e termorregulador foi purgado com nitrogênio e carregado com **113a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), e carbonato de céσιο (70,0 g, 215 mmol) foi aquecido a 104°C durante 5 min. A mistura de reação foi então resfriada a 0°C utilizando um banho de gelo/acetona e dibromoetano (329 g, 1,75 mol) foi adicionado em partes (sem exoterma). A reação foi agitada a 0°C durante 1 h, então à temperatura ambiente durante 4 h. Após esse período de tempo, uma solução de KH₂PO₄ (40 g) em água (400 ml) foi lentamente adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Acetato de etila (450 ml) foi adicionado e a camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (200

ml), salmoura (200 ml), secas com sulfato de sódio, e o agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 86% (37,5 g) de **113b** bruto como um óleo laranja: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 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); MS (ESI+) m/z 249,9 (M+H).

EXEMPLO 113C **1-(2-BROMOETIL)-5-(BROMOMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL 113c**



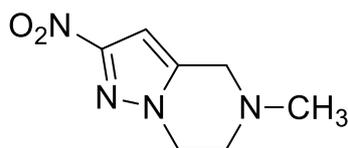
113c

[00261] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 500 ml equipado com um agitador magnético, entrada de nitrogênio e condensador de refluxo foi purgado com nitrogênio e carregado com **113b** (37,0 g, 148 mmol) e clorofórmio (160 ml). A reação foi resfriada a -5 °C utilizando um banho de gelo/acetona e tribrometo de fósforo (40,0 g, 148 mmol) foi adicionada em partes. O banho de resfriamento foi removido e a reação agitada em refluxo durante 2 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada a -5 °C e bicarbonato de sódio aquoso saturado (250 ml) foi adicionado até um pH de 8,5 ser alcançado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 150 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso saturado (2 x 50 ml), salmoura (75 ml), secas com sulfato de sódio e o agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo amarelo que foi dissolvido com aquecimento brando em cloreto de metileno (60 ml). Hexanos (aproximadamente 20 ml) foram adicionados e a solução se tornou turva. A mistura foi aquecida até um precipitado sólido se formar, cloreto de metileno (9 ml) foi adicionado e a solução se tornou transparente. A solução foi deixada resfriar à temperatura ambiente e após 4 h os cristais resultantes foram coletados por filtração a vácuo. A torta de filtro foi lavada com uma mistura

gelada 1:2 de cloreto de metileno:hexanos (2 x 20 ml) para produzir 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol (19,7 g). Os filtrados combinados foram evaporados e o procedimento foi realizado novamente para produzir mais 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1*H*-pirazol. Os sólidos foram combinados e secos sob alto vácuo durante 18 h para produzir um rendimento de 57% (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1*H*-pirazol **113c** como cristais brancos: mp 95–97 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

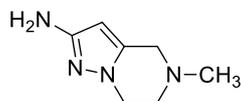
EXEMPLO 113D 5-METIL-2-NITRO-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-

A]PIRAZINA 113D



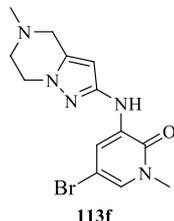
113d

[00262] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 1 L equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com THF (350 ml), **113c** (10,0 g, 32,2 mmol), 2M de solução de metilamina em THF (113 ml, 225 mmol) e agitado à temperatura ambiente durante 72 h. Após esse período de tempo, a reação foi concentrada até secar sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi agitado com uma mistura de acetato de etila (75 ml) e 10% de carbonato de potássio aquoso (75 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 75 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 10% de carbonato de potássio aquoso (75 ml), seguido por salmoura (50 ml) e secos com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir **113d** em 97% de rendimento (5,70 g) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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); MS (ESI+) *m/z* 183,0 (M+H).

EXEMPLO 113E 5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA**113E**

113e

[00263] Uma garrafa de reator Parr de 500 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com 10% paládio em carbono (50% úmido, 800 mg de peso seco) e uma solução de **113d** (4,00 g, 2,20 mmol) em etanol (160 ml). A garrafa foi fixada em um hidrogenador Parr, evacuada, carregada com gás hidrogênio até uma pressão de 45 psi e agitada durante 2 h. Após esse período de tempo, o hidrogênio foi evacuado, e nitrogênio foi carregado na garrafa. CELITE® 521 (1,0 g) foi adicionado, e a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE® 521. A torta de filtro foi lavada com etanol (2 x 75 ml), e os filtrados combinados foram concentrados até secar sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 99% de **113e** (3,31 g) como um sólido laranja: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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); MS (ESI+) *m/z* 153,1 (M+H).

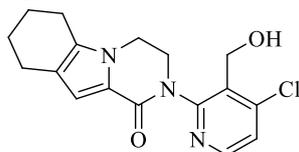
EXEMPLO 113F 5-BROMO-1-METIL-3-(5-METIL-4,5,6,7-**TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO) PIRIDIN-2(1H)-ONA 113F**

113f

[00264] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **113e** (1,02 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,15 g, 8,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (610 mg, 0,67mmol), 2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil (775 mg, 1,34 mmol), carbonato de céσιο (4,37 g, 13,6 mmol), e 1,4-dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi

aquecida a 110°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (15:1, V/V) para produzir **113f** (380 mg, 14%) como um sólido branco. LCMS: [M+H]⁺ 338.

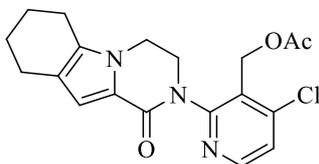
**EXEMPLO 113G 2-(4-CLORO-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-
HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 113G**



113g

[00265] A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) em metanol (50 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmol) a 10°C e a mistura foi agitada durante mais 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1 ml) e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 ml) e lavado com água (10 ml). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para produzir **113g** como um sólido amarelo (900 mg, 90%). MS: [M+H]⁺ 332.

**EXEMPLO 113H ACETATO DE (4-CLORO-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-
HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDINA-3-IL)METILA 113H**

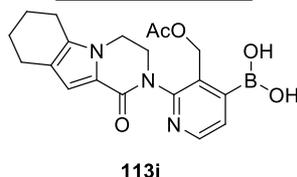


113h

[00266] A uma mistura de **113g** (900 mg, 2,7 mol) e trietilamina (900 mg, 9,0 mol) em diclorometano (5 ml) adicionou-se por gotejamento cloreto de acetila (600 mg, 6,0 mol) enquanto é agitada à temperatura ambiente e agitada durante mais 1 h. A mistura de reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano para produzir

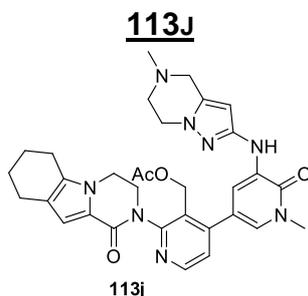
113h como um sólido branco (950 mg, 94%). MS: $[M+H]^+$ 374.

EXEMPLO 113I ACETATO DE (2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 113I



[00267] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **113h** (950 mg, 2,5 mmol), Pin_2B_2 (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,5 mmol), AcOK (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol) e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 14 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado por PE/EA=3/1 (10 ml) para produzir **113i** como um sólido amarelo (950 mg, 87%). MS: $[M+H]^+$ 383.

EXEMPLO 113J ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA



[00268] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **113f** (190 mg, 0,56 mmol), **113i** (215 mg, 0,56 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (47 mg, 0,056 mmol), 1,0 M NaOAc (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv), 1,0 M K_3PO_4 (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv), e acetonitrila (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo

de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (10:1, V/V) para produzir **113j** (300 mg, 94%) como um sólido marrom. LCMS: [M+H]⁺ 597.

EXEMPLO 113 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 113

[00269] Uma mistura de **113j** (300 mg, 0,50 mmol) e LiOH·H₂O (120mg, 2,50 mmol) em *i*PrOH/THF (1:1, 3 ml) e H₂O (1 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **113** (91 mg, 32%) como um sólido branco. LCMS: [M+H]⁺ 555. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 (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).

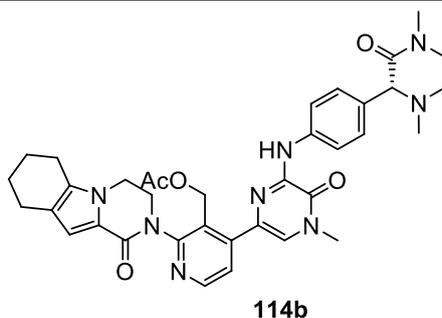
EXEMPLO 114A (R)-5-BROMO-3-(4-(1,4-DIMETIL-3-OXOPIPERAZIN-2-IL)FENILAMINO)-1-METILPIRAZIN-2(1H)-ONA 114A



[00270] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com (*R*)-3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona (1,08 g, 5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,47 g, 5,5 mmol), diisopropiletilamina (1,94 g, 15 mmol), e *i*PrOH (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio,

a mistura foi aquecida a 110°C de um dia para o outro. Após o resfriamento à temperatura ambiente, água (20 ml) foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila (50 ml X 2). A camada orgânica foi separada, combinada, seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (10:1, V/V) para produzir **114a** (1,8 g, 90%) como um sólido vermelho. LCMS: [M+H]⁺ 406.

EXEMPLO 114B ACETATO DE (R)-(4-(6-(4-(1,4-DIMETIL-3-OXOPIPERAZIN-2-IL)FENILAMINO)-4-METIL-5-OXO-4,5-DIHIIDROPIRAZIN-2-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 114B



[00271] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **114a** (228 mg, 0,56 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (215 mg, 0,56 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (47 mg, 0,056 mmol), 1,0 M NaOAc (93 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv), 1,0 M K₃PO₄ (240 mg, 1,12 mmol, 2,0 equiv), e acetonitrila (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (10:1, V/V) para **114b** (360 mg, 96%) como um sólido marrom. LCMS: [M+H]⁺ 665.

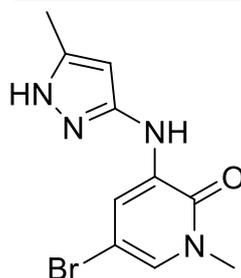
EXEMPLO 114 (R)-2-(4-(6-(4-(1,4-DIMETIL-3-OXOPIPERAZIN-2-IL)FENILAMINO)-4-METIL-5-OXO-4,5-DIHIIDROPIRAZIN-2-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 114

[00272] Uma mistura de **114b** (360 mg, 0,54 mmol) e LiOH·H₂O

(138mg, 2,76 mmol) em *i*PrOH/THF (1:1, 3 ml) e H₂O (1 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **114** (72 mg, 21%) como um sólido branco. LCMS: [M+H]⁺ 623. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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

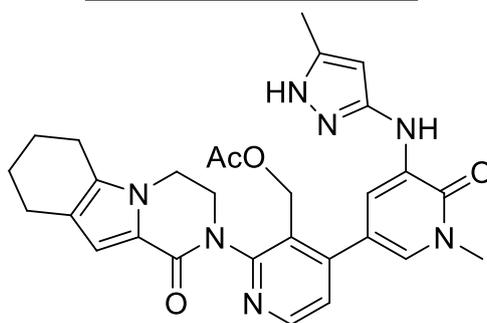


115a

[00273] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (1 g, 10 mmol) (1), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4 g, 15 mmol) (2), e carbonato de césio (6,4 g, 20 mmol). Xantphos (400 mg, 0,8 mmol) e Pd₂(dba)₃ (700 mg, 0,8 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna flash eluindo

com DCM:MeOH (20:1) para produzir **115a** (1,0 g, 35%). MS: [M+H]⁺ 283.

EXEMPLO 115B 4-(1-METIL-5-(5-METIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 115B



115b

[00274] Um tubo vedado foi carregado com **115a** (280 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (420 mg, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,056 mmol), K₃PO₄ (100 mg), e NaOAc (50 mg) em CH₃CN (10 ml) e H₂O (3 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 of DCM/MeOH para produzir **115b** em um rendimento de 35% (190 mg) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 542.

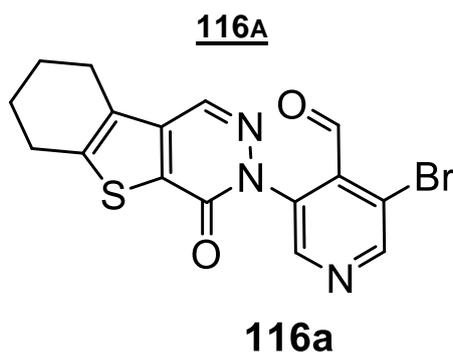
EXEMPLO 115 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 115

[00275] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi carregado com **115b** (190 mg, 0,35mol) em THF/iPA/H₂O (5 ml/5 ml/2 ml) e LiOH (85 mg, 3,5 mmol) durante a agitação. Essa mistura foi agitada a 50°C durante 0,5 h. Então, 20 ml de H₂O foram adicionados e

a mistura foi extraída com EA (30 ml X 3). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ e concentrada para obter um sólido amarelo, essa foi adicionalmente purificada por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **115** como um sólido branco (48 mg, 30% de rendimento). LCMS: [M+H]⁺ 500. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

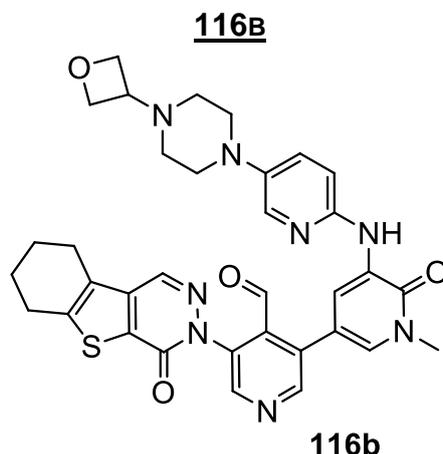
EXEMPLO 116A 3-BROMO-5-(6-OXO-8-TIA-4,5-

DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIE-5-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO



[00276] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (200 mg, 0,76 mmol), 8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (160 mg, 0,76 mmol), e carbonato de céσιο (176 mg, 1,5 mmol). Iodeto cuproso CuI (100 mg, 0,76 mmol) e 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com EtOAC/PE (1:2) para produzir **116a** (80 mg, 30%). MS: [M+H]⁺ 390.

EXEMPLO 116B **3-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-5-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO**



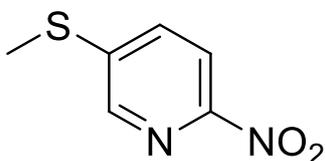
[00277] Um tubo vedado foi carregado com **116a** (80 mg, 0,20 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (96 mg, 0,20 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg), e NaOAc (20 mg) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 de DCM/MeOH para produzir **116b** em 35% de rendimento (46 mg). MS: [M+H]⁺ 651.

EXEMPLO 116 **4-HIDROXIMETIL-3-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-5-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA** **116**

[00278] A uma solução de **116b** (46 mg, 0,07 mmol) a 0°C em metanol (4 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmol) e foi agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase

reversa para produzir **116** (12 mg, 28 %) como um sólido amarelo. LCMS: $[M+H]^+$ 653. 1H NMR (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).

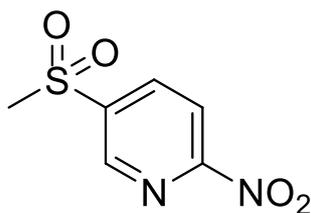
EXEMPLO 117A 5-(METILTIO)-2-NITROPIRIDINA 117A



117a

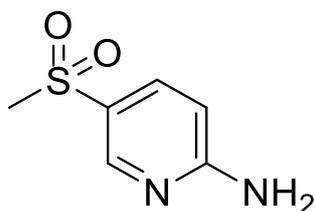
[00279] A uma mistura de 5-cloro-2-nitropiridina (3 g, 18 mmol) em MeOH (20 ml), metanotiolato de sódio (1,4 g, 20 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura agitada a 20°C durante 2 horas. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com água, e seca a vácuo para produzir **117a** bruto como um sólido amarelo (2 g, 66%) sem purificação na próxima etapa. MS: $[M+H]^+$ 171.

EXEMPLO 117B 5-(METILSULFONIL)-2-NITROPIRIDINA 117B

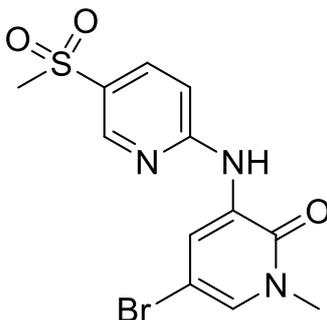


117b

[00280] A uma mistura de **117a** (260 mg, 0,5 mmol) em ácido acético (15 ml) adicionou-se H₂O₂ (aq. 30%) (7,5 ml) e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro a 25°C. A reação solução foi despejada em água e extraída com EtOAC e concentrada em um líquido amarelo pálido, purificada por gel de sílica com (EtOAC/PE:1:3) para obter **117b** (2 g, 86%). MS: $[M+H]^+$ 203.

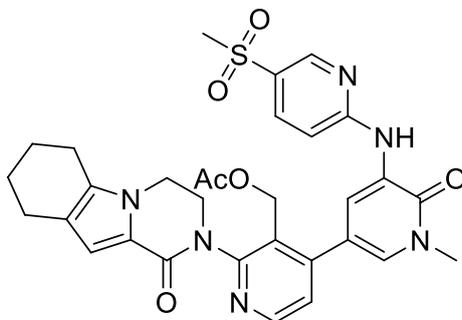
EXEMPLO 117C 5-(METILSULFONIL)PIRIDIN-2-AMINA 117C**117c**

[00281] Uma mistura de **117b** (2 g, 10 mmol), MeOH (10 ml), Pd/C (120 mg) em metanol (8 ml) foi agitada a 25°C sob H₂ (50 Psi) de um dia para o outro. O Pd/C foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter **117c** (1,7 g, 98%). MS: [M+H]⁺ 173.

EXEMPLO 117D 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(METILSSULFONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 117D**117d**

[00282] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), **117c** (1,7 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,2 g, 20 mmol) e carbonato de céσιο (6,4 g, 20 mmol). Xantphos (300 mg, 0,8 mmol) e Pd₂(dba)₃ (500 mg, 0,8 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h (horas). Após esse período de tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **117d**(1 g, 30%). MS: [M+H]⁺ 358.

EXEMPLO 117E ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-(METILSSULFONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDINA-3-IL)METILA 117E



117e

[00283] Um tubo vedado foi carregado com **117d** (100 mg, 0,28 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (115 mg, 0,3 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄ (126 mg, 0,6 mmol), e NaOAc (60 mg, 0,6 mmol) em MeCN (8 ml) e H₂O (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por coluna flash em gel de sílica eluindo com DCM:MeOH (20:1) para produzir **117e** (100 mg, 40%). MS: [M+H]⁺ 617.

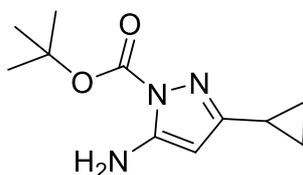
EXEMPLO 117 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(METILSSULFONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 117

[00284] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml composto foi carregado com **117e** (100 mg, 0,2 mol) em THF/iPA/H₂O (5 ml/5 ml/2 ml) e LiOH (50 mg, 2 mmol) durante a agitação. Essa mistura foi agitada a 50°C durante 0,5 h. Então, 20 ml de H₂O foram adicionados e a mistura foi extraída com EA (30 ml X 3). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada para obter um sólido amarelo, que foi adicionalmente purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **117** como um sólido branco (72

mg, 90% rendimento). MS: $[M+H]^+$ 575. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 TERC-BUTIL 5-AMINO-3-CICLOPROPIL-1H-PIRAZOL-1-

CARBOXILATO 118A

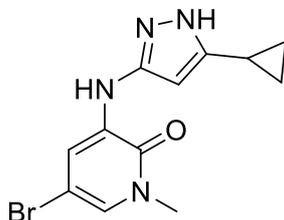


118a

[00285] A uma mistura de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmol) e K_2CO_3 (0,828 g, 6 mmol) em THF (5 ml) adicionou-se $(Boc)_2O$ (0,436g, 2 mmol) em THF (5 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 15 h. Essa foi então filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna flash eluindo com 6:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **118a** como um sólido branco (240 mg, 54%). LCMS: $(M-Boc)^+$ 124.

EXEMPLO 118B 5-BROMO-3-(3-CICLOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-ILAMINO)-1-

METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 118B

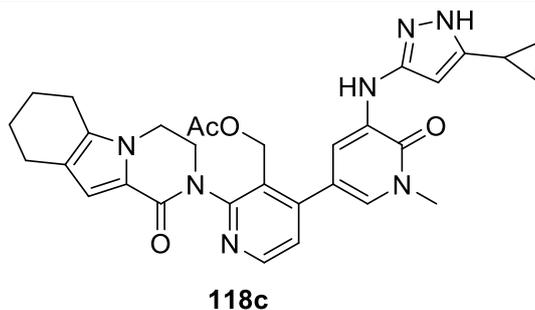


118b

[00286] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), **118a** (455 mg, 1,95 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,40 g, 1,5 mmol), e carbonato de céσιο (1,22 g, 3,75

mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, XantPhos (87 mg, 0,15 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (70 mg, 0,075 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 15 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada à temperatura ambiente, particionada entre acetato de etila (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (50 ml x 2). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (50 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com 50:1 DCM/MeOH para produzir **118b** como um sólido amarelo (320 mg, 50%). LCMS: (M+H)⁺ 309. ¹H NMR (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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDINA-3-IL)METILA 118C



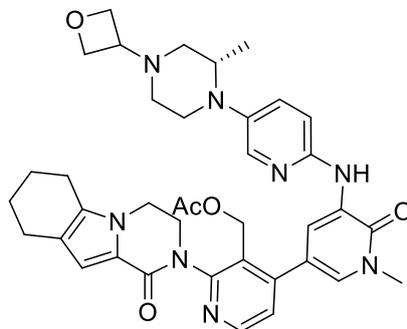
[00287] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **118b** (310 mg, 1 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-4-ilborônico **113i** (385 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,1 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2 mmol), NaOAc (165 mg, 2 mmol), CH₃CN (15 ml), e água (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 3 h. Essa foi evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com

diclorometano/metanol (50:1, V/V) para produzir **118c** (400 mg, 68%) como um sólido amarelo. LCMS: $[M+H]^+$ 569.

EXEMPLO 118 **2-(4-(5-(5-CICLOPROPIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 118**

[00288] Uma mistura de **118c** (350 mg, 0,62 mmol) e LiOH·H₂O (260 mg, 6,2 mmol) em ⁱPrOH/THF (1:1, 3 ml) e H₂O (1 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **118** (200 mg, 54%) como um sólido branco. LCMS: $[M+H]^+$ 526. ¹H NMR (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), 6,58 (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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 119A**



119a

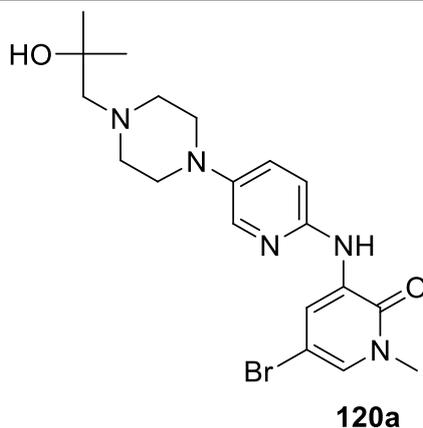
[00289] Seguindo os procedimentos como descrito para **118c**, acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metila **113i** (250 mg) e (S)-

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) foram reagidos para obter **119a** como um sólido amarelo (230 mg, 62%). LCMS: $[M+H]^+$ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 119

[00290] Seguindo os procedimentos como descrito para **118**, a hidrólise de acetato de **119a** com $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ em $i\text{PrOH}/\text{THF}$ (1:1) e H_2O , forneceu **119** como um sólido branco (184 mg, 85%). LCMS: $[M+H]^+$ 651. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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).

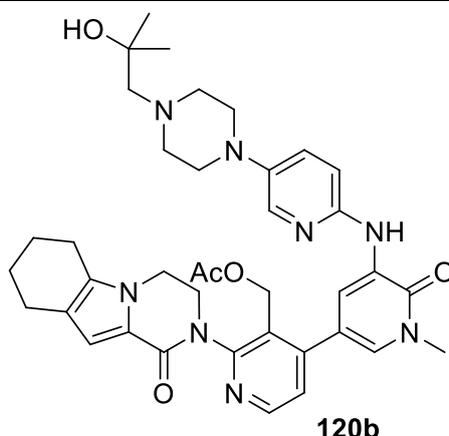
EXEMPLO 120A 5-BROMO-3-(5-(4-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 120A



[00291] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (500 mg, 1,37 mmol), 2,2-dimetiloxirano (990 mg, 13,7 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,11 mmol), e CH_3CN (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo

de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 15 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuum*. **120a** bruto obtido desse modo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional (460 mg, 77%). LCMS: $[M+H]^+$ 437.

EXEMPLO 120B ACETATO DE (4-(5-(5-(4-(2-HIDRÓXI-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 120B



[00292] Seguindo os procedimentos como descrito para a preparação de **118c**, a reação de **120a** (435 mg, 1,0 mmol) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (383 mg, 1 mmol) forneceu **120b** (437 mg, 63%). LCMS: $[M+H]^+$ 696.

EXEMPLO 120 2-(4-(5-(5-(4-(2-HIDRÓXI-2-METILPROPIL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA

120

[00293] Seguindo os procedimentos como descrito para a preparação de **118**, a hidrólise de acetato de **120b** (70 mg, 0,1 mmol) com LiOH·H₂O em ⁱPrOH/THF (1:1) e H₂O, forneceu **120** (27 mg, 42%) como um sólido cinza. LCMS: $[M+H]^+$ 653. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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, $J=9,1\text{H}$), 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 121A

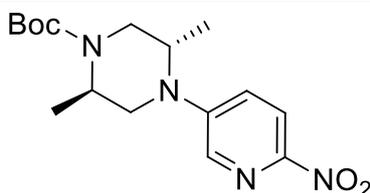
[00294] Um frasco foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (88 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (125 mg, 0,27 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg), em THF (5 ml) e H₂O (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi refluxada durante 4 h, e então resfriada à temperatura ambiente. Essa foi então filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 de DCM/MeOH para produzir **121a** (90 mg, 56%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 633.

EXEMPLO 121 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 121

[00295] A 0 °C, a uma suspensão de **121a** (76 mg, 0,12 mmol) em metanol (4 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmol) e agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **121** (56 mg, 74 %). LCMS: [M+H]⁺ 635. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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).

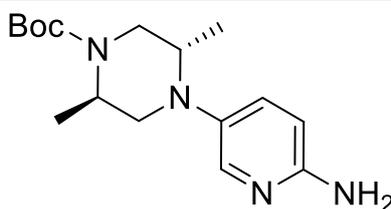
EXEMPLO 122A (2R, 5S)-TERC-BUTIL 2,5-DIMETIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 122A



122a

[00296] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101g**, (2R, 5S)-terc-butil-2,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato (1,5 g, 6,0 mmol), e 5-bromo-2-nitropiridina (1212 mg, 6,0 mmol) foram reagidos para obter **122a** como um sólido amarelo (1500 mg, 75%). LCMS: [M+H]⁺ 337.

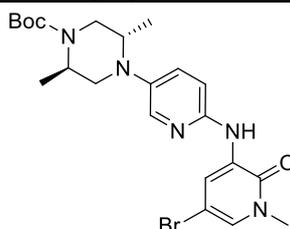
EXEMPLO 122B (2R, 5S)-TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPRIDIN-3-IL)-2,5-DIMETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 122B



122b

[00297] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101h**, a reação de **122a** (1,5 g, 4,46 mmol) forneceu **122b** como um sólido amarelo (1130 mg, 83%). LCMS: [M+H]⁺ 307.

EXEMPLO 122C (2R, 5S)-TERC BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,5-DIMETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 122C

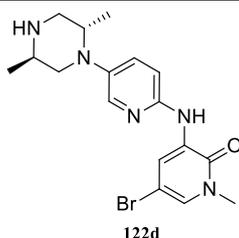


122c

[00298] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101i**, a reação de **122b** (766 mg, 2,50 mmol) e 3,5-dibromo-1-

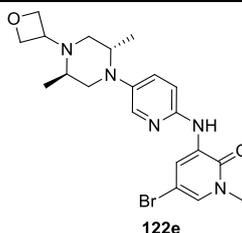
metilpiridin-2(1H)-ona (668 mg, 2,50mmol) forneceu **122c** como um sólido amarelo (978 mg, 79%). LCMS: [M+H]⁺ 492.

EXEMPLO 122D (2R, 5S)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-2,5-DIMETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 122D



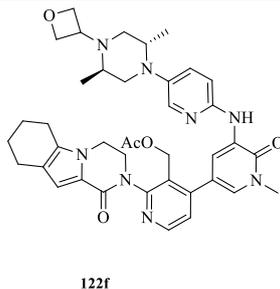
[00299] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101j**, a reação de **122c** (978 mg, 1,99 mmol) forneceu **122d** como um sólido amarelo (700 mg, 90%). LCMS: [M+H]⁺ 392.

EXEMPLO 122E 5-BROMO-3-(5-((2S, 5R)-2,5-DIMETIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 122E



[00300] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101k**, a reação de **122d** (700 mg, 1,79 mmol), forneceu **122e** como um sólido amarelo (723 mg, 91%). LCMS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 122F



[00301] Seguindo os procedimentos como descrito para o

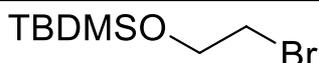
composto **113j**, a reação de **122e** (723 mg, 1,62 mmol) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (613 mg, 1,62 mmol) forneceu **122f** como um sólido amarelo (464 mg, 41%). LCMS: [M+H]⁺ 707.

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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA**

122

[00302] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **113**, a hidrólise de **122f** (464 mg, 0,66 mmol) com hidróxido de lítio forneceu **122** como um sólido branco (83 mg, 20%). LCMS: [M+H]⁺ 665. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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 123A**

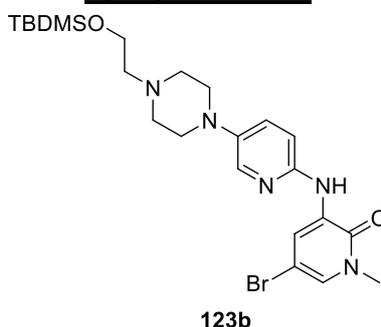


123a

[00303] A uma solução de 2-bromoetanol (5,0 g, 40,3 mmol) em DCM (20 ml) adicionou-se cloreto de terc-butildimetilsilil (9,1 g, 60,5 mmol) seguido pelas adições de trietilamina (8,14 g, 80,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (49,2 mg, 0,4 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 h e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre 1N de HCl e acetato de etila. A porção aquosa foi extraída com acetato de etila. A porção orgânica combinada foi lavada com salmoura,

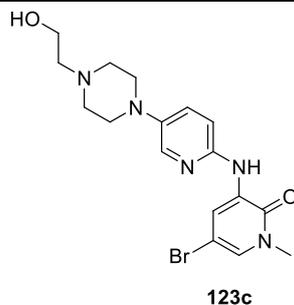
seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir um óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com PE:EA (50:1) para produzir **123a** como um óleo incolor (6,0 g, 62,4 %). LCMS: (M+H)⁺ 241.

EXEMPLO 123B 5-BROMO-3-(5-(4-(2-(TERC-BUTILDIMETILSILOXI)ETIL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 123B



[00304] A uma suspensão de **123a** (231 mg, 0,96 mmol) 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 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 3 dias. Essa foi então filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (30:1) para produzir **123b** como um sólido amarelo (452 mg, 90 %). MS: [M+H]⁺ 524,7.

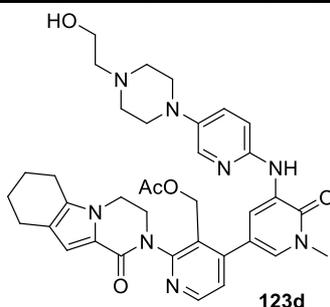
EXEMPLO 123C 5-BROMO-3-(5-(4-(2-HIDROXIETIL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 123C



[00305] A uma suspensão de **123b** (300 mg, 0,57 mmol) à temperatura ambiente em MeOH (20 ml) adicionou-se ácido L(-)-

canforssulfônico (199 mg, 0,86 mmol). A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. Água (20 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (50 ml X 2). A camada orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada para produzir **123c** (325 mg, 95%) como um sólido amarelo. MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 123D



[00306] Um tubo vedado foi carregado com **123c** (200 mg, 0,49 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico (**113i**) (188 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,049 mmol), K₃PO₄ (208 mg, 0,98 mmol), NaOAc (133 mg, 0,98 mmol), H₂O (3 ml), e MeCN (50 ml). A mistura foi aquecida a 110°C durante 3 h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com 30:1 DCM/MeOH para **123d** (187 mg, 57 %). MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 123

[00307] Uma mistura de **123d** (187 mg, 0,28 mmol) e LiOH (235 mg, 5,6 mmol) em iPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) e H₂O (0,5 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. Essa foi então evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (5 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para

produzir **123** (40 mg, 31 %) como um sólido amarelo. MS: $[M+H]^+$ 625,4. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3- TRIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO

124A

[00308] A uma suspensão de 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (641 mg, 2,9 mmol) e 8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-6-ona **191d** (400 mg, 1,94 mmol) em dioxano (20 ml) foi adicionado K_2CO_3 (536 mg, 3,88 mmol), CuI (369 mg, 1,94 mmol), e 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (471 mg, 1,96 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante durante 30 min, a mistura foi agitada a 80°C durante 16 h. Essa foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e foi adicionada em H_2O (100 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com PE:EA (5:1) para produzir **124a** (230 mg, 34%). LCMS: $[M+H]^+$ 346.

EXEMPLO 124B 4-[1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-

ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-

DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3- TRIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO

124B

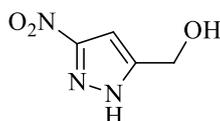
[00309] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com **124a**, 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (271 mg, 0,58 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄·3H₂O (323 mg, 1,16 mmol), THF (15 ml), e H₂O (5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 70°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna flash eluindo com 1:3 petróleo/acetato de etila para produzir **124b** como um sólido amarelo (200 mg, 53%). LCMS: [M+H]⁺ 651.

EXEMPLO 124 3-HIDROXIMETIL-4-[1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA 124

[00310] Uma mistura de 4-[1-metil-5-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124b** (200 mg, 0,31 mmol), NaBH₄ (35 mg, 0,92 mmol) e CH₃OH (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura foi então extraída com CH₂Cl₂ (10 ml X 2). O extrato de CH₂Cl₂ combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **124** (100 mg, 50%) como um sólido amarelo. LCMS: [M+H]⁺ 653. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 8,46-8,48 (m, 2 H), 7,88 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 4,85-4,87 (m, 1 H), 4,55-4,57 (m, 2 H), 4,45-4,47 (m, 2 H), 3,67-4,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,42-3,45 (m, 1 H), 3,06-3,08 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,38-2,40 (m, 4 H), 1,87-1,89 (m, 4 H).

EXEMPLO 125A (3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-IL)METANOL 125A

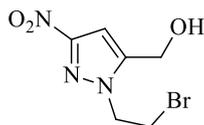


125a

[00311] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 3

L equipado com um agitador mecânico, funil de adição e entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmol) e THF (420 ml) e resfriado a -5°C utilizando um banho de gelo/acetona. Uma solução de complexo de Borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) foi adicionada em uma taxa que manteve a temperatura de reação interna abaixo de 5°C . Após a adição estar completa, o banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada a -5°C utilizando um banho de gelo/acetona, água (70 ml) e 4N de ácido hidrocloreto (70 ml) foi adicionado e a reação foi agitada em refluxo durante 1 h para destruir o complexo de borano com pirazol. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida até um volume de aproximadamente 30 ml. Acetato de etila (175 ml) foi adicionado e a mistura agitada durante 15 min. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (4×200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2×50 ml), salmoura (50 ml) e secas com sulfato de sódio, o agente de secagem foi removido por filtração, e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir **125a** em um rendimento de 94% (24,0 g) como um sólido amarelo-claro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,90 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 4,53(d, 2H, $J = 5,1$ Hz); MS (ESI+) m/z 144,0 (M+H).

EXEMPLO 125B (1-(2-BROMOETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-IL)METANOL 125B

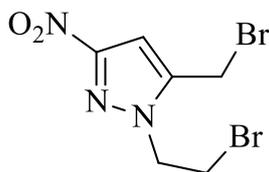


125b

[00312] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 1 l equipado com um agitador mecânico e termorregulador foi purgado com nitrogênio e carregado com **125a** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml), e

carbonato de céσιο (70,0 g, 215 mmol) foi aquecido a 104°C durante 5 min. A mistura de reação foi então resfriada a 0°C utilizando um banho de gelo/acetona e dibromoetano (329 g, 1,75 mol) foi adicionado em partes (sem exoterma). A reação foi agitada a 0°C durante 1 h, então à temperatura ambiente durante 4 h. Após esse período de tempo, uma solução de KH₂PO₄ (40 g) em água (400 ml) foi lentamente adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Acetato de etila (450 ml) foi adicionado e a camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (200 ml), salmoura (200 ml), secas com sulfato de sódio, e o agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 86% (37,5 g) de **125b** bruto como um óleo laranja: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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); MS (ESI+) *m/z* 249,9 (M+H).

EXEMPLO 125C **1-(2-BROMOETIL)-5-(BROMOMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL 125c**

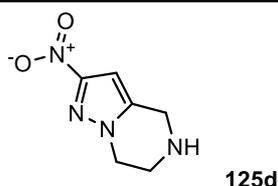


125c

[00313] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 500 ml equipado com um agitador magnético, entrada de nitrogênio e condensador de refluxo foi purgado com nitrogênio e carregado com **125b** (37,0 g, 148 mmol) e clorofórmio (160 ml). A reação foi resfriada a -5°C utilizando um banho de gelo/acetona e tribrometo de fósforo (40,0 g, 148 mmol) foi adicionado em partes. O banho de resfriamento foi removido e a reação agitada em refluxo durante 2 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada a -5 °C e bicarbonato de sódio aquoso saturado (250 ml) foi adicionado até um pH de 8,5 ser atingido. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 150 ml) e as camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com carbonato de sódio aquoso saturado (2 x 50 ml), salmoura (75 ml), secas com sulfato de sódio e o agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo amarelo que foi dissolvido com aquecimento brando em cloreto de metileno (60 ml). Hexanos (aproximadamente 20 ml) foram adicionados e a solução se tornou turva. A mistura foi aquecida até um precipitado sólido se formar, cloreto de metileno (9 ml) foi adicionado e a solução se tornou transparente. A solução foi deixada resfriar à temperatura ambiente e após 4 h os cristais resultantes foram coletados por filtração vácuo. A torta de filtro foi lavada com uma mistura gelada 1:2 de cloreto de metileno:hexanos (2 x 20 ml) para produzir 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (19,7 g). Os filtrados combinados foram evaporados e o procedimento foi realizado novamente para produzir mais 9,70 g de 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol. Os sólidos foram combinados e secos sob alto vácuo durante 18 h para produzir um rendimento de 57% (26,0 g) de **125c** como cristais brancos: mp 95–97°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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).

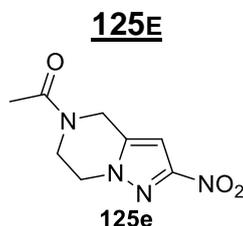
EXEMPLO 125D 2-NITRO-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 125D



[00314] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **125c** (4 g, 12,9 mmol) 0,5M de solução de amônia em dioxano (200 ml). A mistura resultante foi cuidadosamente aquecida a 50°C de um dia para o outro. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e ao resíduo adicionou-se H₂O (50 ml) e EtOAc (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml) e secos com sulfato de sódio. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para produzir

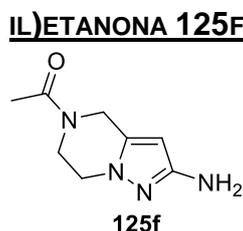
um rendimento de 100% (2,1 g) de **125d** bruto.

EXEMPLO 125E 1-(2-NITRO-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-IL)ETANONA



[00315] Um frasco de fundo arredondado de 200 ml foi carregado com **125d** (2,1g, 12,9 mmol), trietilamina (5,5 ml, 38,7 mmol), cloreto de acetila (1,1 ml, 15,5 mmol) e CH₂Cl₂ (100 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e ao resíduo foi adicionado H₂O (50 ml) e EtOAc (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram novamente extraídos com 9:1 CH₂Cl₂:MeOH (2 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂ – 9:1 CH₂Cl₂: MeOH para produzir um rendimento de 84% (2,3 g) de **125e**.

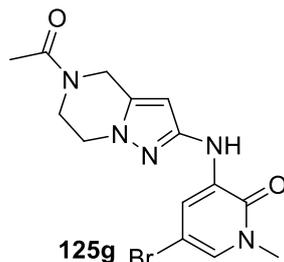
EXEMPLO 125F 1-(2-AMINO-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-



[00316] Uma garrafa de hidrogenação Parr de 500 ml foi carregada com **125e** (2,3 g, 10,9 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 570 mg de peso seco) e etanol (100 ml). A garrafa foi evacuada, carregada com gás hidrogênio até uma pressão de 50 psi e agitada durante 2 h em um aparelho de hidrogenação Parr. O catalisador foi removido por filtração

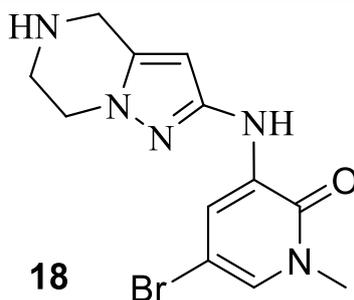
através de um tampão de CELITE® 521 lavagem com 1:1 CH₂Cl₂:MeOH (500mL). A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 95% (1,9 g) de **125f** bruto.

EXEMPLO 125G 3-(5-ACETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 125G



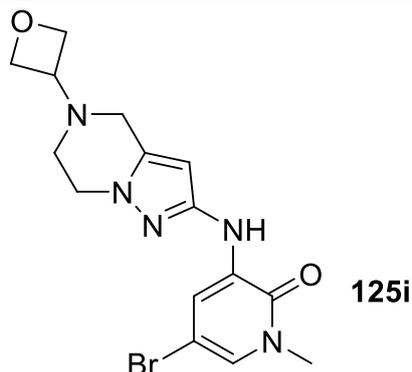
[00317] Um tubo vedado foi equipado com um agitador magnético e carregado com **125f** (860 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,8 g, 6,7 mmol), e carbonato de céσιο (3,4 g, 10,5 mmol) em 1,4-dioxano (67 ml). Após borbulhar nitrogênio através da solução durante 30 min., Xantphos (330 mg, 0,6 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (300 mg, 0,3 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 16 h. Após esse período de tempo, H₂O (50 ml) e EtOAc (50 ml) foram adicionados. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml) e secos com sulfato de sódio. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com um gradiente de CH₂Cl₂ – 60:35:5 CH₂Cl₂:Et₂O:MeOH para produzir um rendimento de 41% de **125g** (720 mg).

EXPERIMENTO 125H 5-BROMO-1-METIL-3-(4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 125H



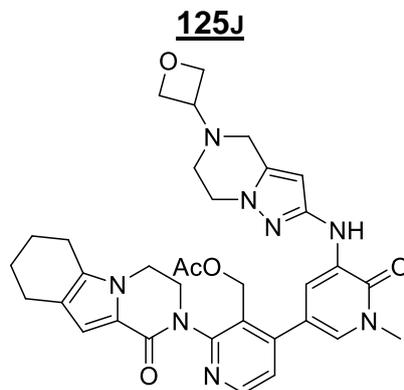
[00318] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com **125g** (250 mg, 0,7 mmol), NaOH aquoso (5N, 6 ml), etanol (6 ml). A mistura agitada em refluxo durante 30 min. Após esse período de tempo, acetato de etila (5 ml) e água (5 ml) foram adicionados. A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etila (2 x 5 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 ml), secos com sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 91% (200 mg) de **125h** bruto.

EXEMPLO 125I **5-BROMO-1-METIL-3-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 125I**



[00319] O Composto **125i** foi sintetizado utilizando o mesmo procedimento que **101k**, onde 5-bromo-1-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125h**) (250 mg, 0,78 mmol), e oxetan-3-ona (600 mg, 8,3 mmol) em metanol (8 ml) foram misturados. Cianoboroidreto de sódio (148 mg, 3 mmol) e cloreto de zinco (165 mg, 1,5 mmol) em metanol (8 ml) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 48°C durante 12 horas. O trabalho de cromatografia em coluna flash (sílica, 60:35:5 cloreto de metileno/dietil éter/metanol) forneceram um rendimento de 34% (100 mg) de 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (**125i**) como um sólido verde-claro: MS (ESI+) *m/z* 382,1 (M+H).

EXEMPLO 125J ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA



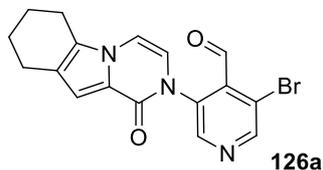
125j

[00320] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **113j**, ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) e **125i** (198 mg, 0,52 mmol) foram reagidos para obter **125j** como um sólido amarelo (200 mg, 60%). LCMS: [M+H]⁺ 639.

EXEMPLO 125 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 125

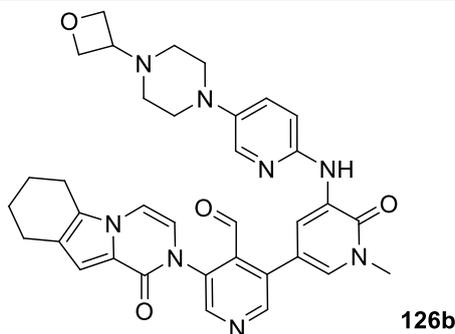
[00321] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo 123, **125j** (200 mg 0,31 mmol) foi hidrolisado por hidróxido de lítio para fornecer **125** como um sólido branco (116 mg, 62%). LCMS: [M+H]⁺ 597. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, J=5,0, 1H), 7,95 (d, J=2,0, 1H), 7,69 (d, J=2,0, 1H), 7,43 (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-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 126A



[00322] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 3,5-dibromoisonicotinaldeído (604 mg, 2,28 mmol), 6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (142 mg, 0,76 mmol) e carbonato de céσιο (485 mg, 1,5 mmol). Cul (143 mg, 0,76 mmol) e 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Essa foi então filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com EtOAc/PE (1:2) para produzir **126a** (100 mg, 35%) como um sólido amarelo. MS: $[M+H]^+$ 372.

EXEMPLO 126B 3-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL)-5-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 126B



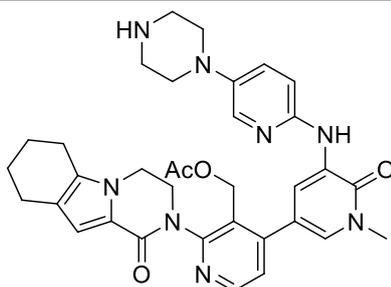
[00323] Um tubo vedado foi carregado com **126a** (100 mg, 0,27 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (125 mg, 0,27 mmol), PdCl₂(dppf) (18 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (30 mg), e NaOAc (20 mg) em CH₃CN

(5 ml) e H₂O (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h, e então resfriado à temperatura ambiente. Essa foi então filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 10:1 of DCM/MeOH para produzir **126b** (80 mg, 48%) como um sólido amarelo. MS: [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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 126

[00324] A uma suspensão de **126b** (76 mg, 0,12 mmol) a 0°C em metanol (4 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (20 mg, 0,7 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **126** (28 mg, 37 %). LCMS: [M+H]⁺ 635. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 127A

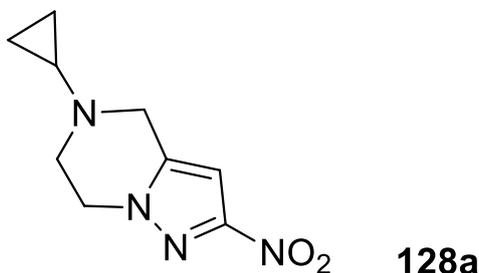


127a

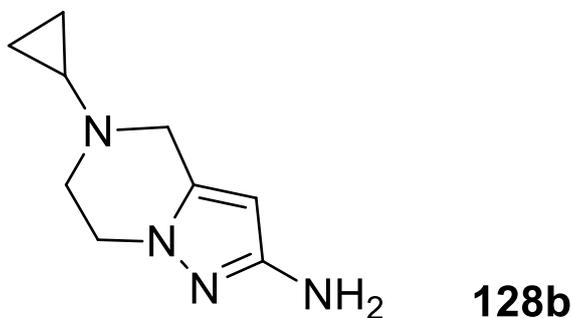
[00325] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **101j** (200 mg, 0,55 mmol), ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (210 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,055 mmol), K₃PO₄ (284 mg, 1,65 mmol), e tetrahidrofurano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (33:1) para produzir **127a** como um sólido marrom (200 mg, 58,3 %). MS: [M+H]⁺ 623,7.

EXEMPLO 127 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-(5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 127

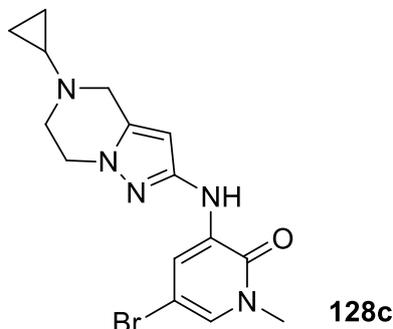
[00326] Uma mistura de **127a** (190 mg, 0,31 mmol) e LiOH (571 mg, 13,6 mmol) em ⁱPrOH/THF (1:1, 3,5 ml) e H₂O (0,5 ml) foi agitada a 35 °C durante 0,5 h. Essa foi então evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (5 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **127** (50 mg, 26,9 %). MS: [M+H]⁺ 581,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 128A

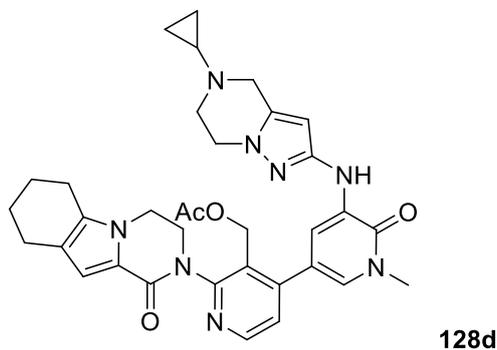
[00327] Uma mistura de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (4 g, 12,9 mmol) e ciclopropanamina (7,35 g, 129 mmol) em THF (40 ml) foi agitada a 30°C de um dia para o outro. Após o término da reação, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com THF (100 ml). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter **128a** (2,68 g, 99%). MS: [M+H]⁺ 209.

EXEMPLO 128B 5-CICLOPROPIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 128B

[00328] Uma mistura de **128a** (2,68 g, 12,9 mmol), Fe (3,6 g, 64,4 mmol) e NH₄Cl (4,1 g, 77,4 mmol) em etanol (30 ml) e água (5 ml) foi aquecida em refluxo durante 2 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com etanol (150 ml). O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi extraído com metanol/cloreto de metileno (1/7). Os extratos combinados foram secos com Na₂SO₄ e evaporados. O resíduo foi purificado em Combi-flash em fase reversa para obter **128b** (1,8 g, 75%). MS: [M+H]⁺ 179.

EXEMPLO 128C 5-BROMO-3-(5-CICLOPROPIL-4,5,6,7-**TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 128C**

[00329] Uma mistura de **128b** (1,39 g, 7,8 mmol), XantPhos (450 mg, 0,78 mmol), Pd₂dba₃ (476 mg, 0,52 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,72 g, 6,5 mmol) e Cs₂CO₃ (6,3 mg, 19,5 mmol) em 1,4-dioxano (30 ml) foi aquecida em refluxo durante 1 h. Após o término da reação, a mistura foi removida por filtração e o sólido foi lavado com metanol (60 ml). O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado em Combi-flash em fase reversa para obter **128c** (0,84 g, 30%). MS: [M+H]⁺ 364.

EXEMPLO 128D ACETATO DE (4-(5-(5-CICLOPROPIL-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-HEXAIDRO-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 128D**

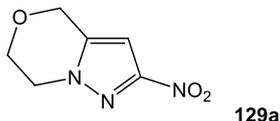
[00330] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo 113j, a reação de **128c** (230 mg, 0,6 mmol) e ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (218 mg, 0,6 mmol) forneceu **128d** como um sólido amarelo (331 mg, 89%). LCMS:

[M+H]⁺ 623.

EXEMPLO 128 2-(4-(5-(5-CICLOPROPIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA
128

[00331] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo 113, **128d** (331 mg, 0,53 mmol) foi hidrolisado com hidróxido de lítio para fornecer **128** como um sólido branco (54 mg, 20%). LCMS: [M+H]⁺ 581. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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).

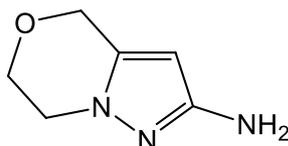
EXEMPLO 129A 2-NITRO-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZINA 129A



[00332] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol **113c** (3,00 g, 9,59 mmol) e 4M de ácido hidrobromídico aquoso (120 ml), e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 24 h. Após esse período de tempo, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida até aproximadamente 6 ml de volume, e o resíduo foi agitado em 2M de hidróxido de sódio aquoso (40 ml) durante 2 h. Após esse período de tempo cloreto de metileno foi adicionado (40 ml) e a mistura foi agitada durante 15 min. A camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (2 × 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml) e secos com sulfato de sódio. O agente de secagem foi

removido por filtração e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir um rendimento de 62% (1,01 g) de **129a** como um sólido branco: mp 110–112 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,68 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, *J* = 5,4 Hz), 4,20 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz); MS (ESI+) *m/z* 170,0 (M+H).

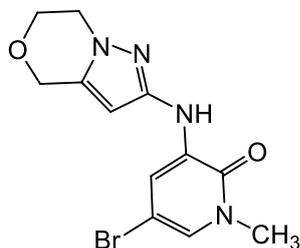
EXEMPLO 129B 6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-AMINA 129B



129b

[00333] Uma garrafa de hidrogenação Parr de 500 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com **129a** (1,01 g, 5,92 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmida, 125 mg de peso seco) e etanol (50 ml). A garrafa foi evacuada, carregada com gás hidrogênio até uma pressão de 25 psi e agitada durante 2 h em um aparelho de hidrogenação Parr. O hidrogênio foi então evacuado e o nitrogênio carregado na garrafa. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® 521 e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando 400 cc de gel de sílica e eluindo com 3% de metanol em cloreto de metileno. As frações contendo **129b** foram coletadas para fornecer, após a concentração sob pressão reduzida, um rendimento de 73% (601 mg) de **129b** como um sólido amarelo: mp 74–76°C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 (br s, 2H); MS (ESI+) *m/z* 140,4 (M+H).

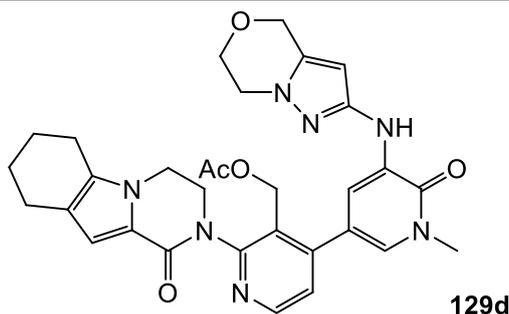
EXEMPLO 129C 5-BROMO-3-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 129C



129c

[00334] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 50 ml equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo e entrada de nitrogênio foi carregado com 1,4-dioxano (20 ml), **129b** (600 mg, 4,31 mmol), 3,5-dibromo-1-metil piridina-2(1H)-ona (1,44 g, 5,40 mmol) e carbonato de céσιο (3,08 g, 9,48 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante durante 30 minutos, Xantphos (300 mg, 0,52 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (320 mg, 0,35 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 2 h. Após esse período de tempo, a reação foi resfriada a temperatura ambiente, particionada entre acetato de etila (75 ml) e água (75 ml) e filtrada. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 × 25 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (50 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando 500 cc de gel de sílica e eluindo com 1% de metanol em cloreto de metileno. As frações contendo **129c** foram coletadas para fornecer, após a concentração sob pressão reduzida, um rendimento de 31% (433 mg) de **129c** como um sólido verde: mp 195–197 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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); MS (ESI+) *m/z* 324,9 (M+H).

EXEMPLO 129D ACETATO DE (4-(5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 129D

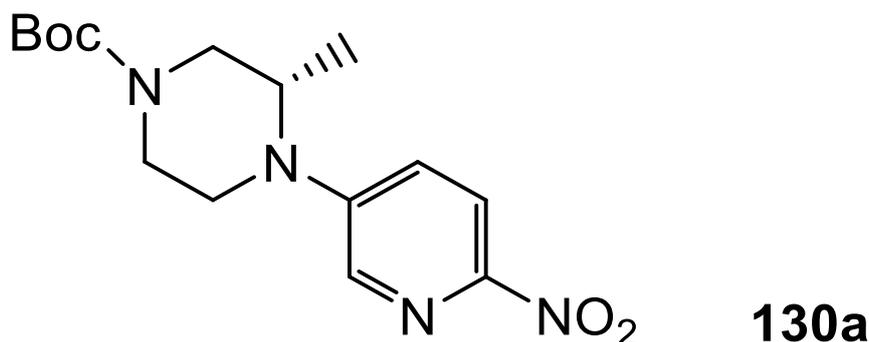


[00335] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo 113j, a reação de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) e **129c** (170 mg, 0,52 mmol) forneceu **129d** como um sólido amarelo (185mg, 61%). LCMS: $[M+H]^+$ 584.

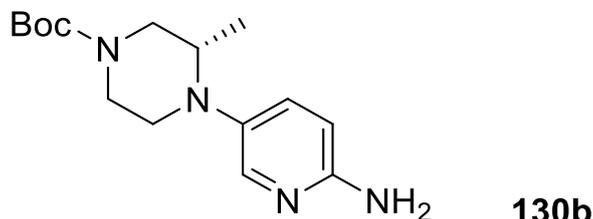
EXEMPLO 129 **2-(4-(5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA** **129**

[00336] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo 113, **129d** (180 mg 0,31 mmol) foi hidrolisado com hidróxido de lítio para fornecer **129** como um sólido branco (100 mg, 62%). LCMS: $[M+H]^+$ 542. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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).

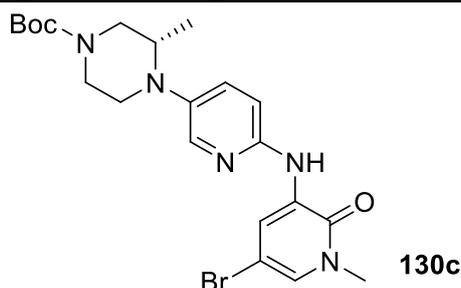
EXEMPLO 130A **(3S)-TERC-BUTIL 3-METIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO** **130A**



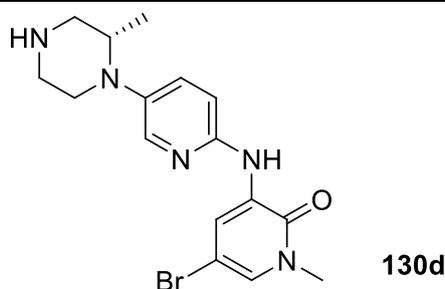
[00337] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101g**, a reação de 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol), e (3S)-terc-butil-3-metilpiperazina-1-carboxilato (10,0 g, 50 mmol) forneceu **130a** como um sólido amarelo (8,05 g, 50%). LCMS: $[M+H]^+$ 323.

EXEMPLO 130B (3S)-TERC-BUTIL-4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-**1-CARBOXILATO 130B**

[00338] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101h**, a hidrogenação de **130a** (5,8 g) forneceu **130b** como um sólido marrom (4,9 g, 96%). LCMS: $[M+H]^+$ 293

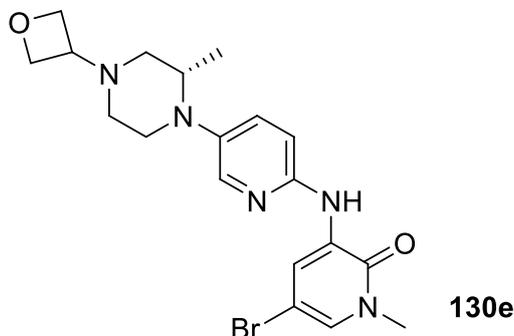
EXEMPLO 130C (3S)-TERC-BUTIL-4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDINA-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 130C

[00339] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101i**, a reação de **130b** (4,0 g) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g) forneceu **130c** como um sólido amarelo (5,4 g, 83%). LCMS: $[M+H]^+$ 478

EXEMPLO 130D (3S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 130D

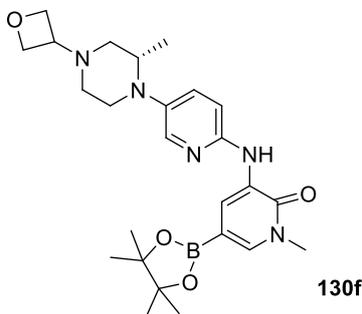
[00340] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101j**, a hidrólise ácida do grupo Boc de **130c** (3,1 g) forneceu **130d** como um sólido amarelo (2,3 g, 95%). LCMS: $[M+H]^+$ 380.

EXEMPLO 130E (3S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 130E



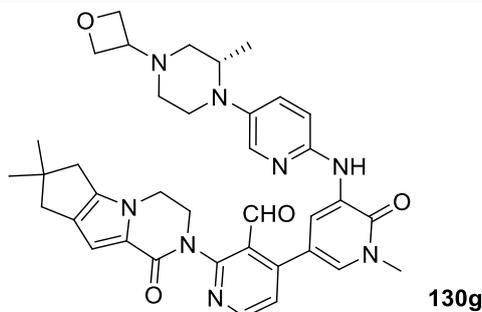
[00341] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **101k**, a aaminação redutiva de **130d** (2,35 g) com oxetan-3-ona (0,4 ml) forneceu **130e** como um sólido amarelo (2,6 g, 98%). LCMS: [M+H]⁺ 434.

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

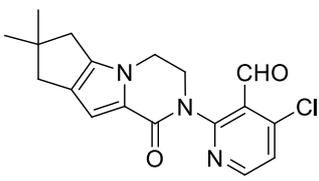


[00342] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **130e** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin₂B₂ (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), AcOK (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 4 h, então resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 3:1 PE/EA (80 ml) para produzir **130f** como um sólido amarelo (1,0 g, 90%). MS: [M+H]⁺ 482.

EXEMPLO 130g (3S)-4-[1-METIL-5-({5-[2-METIL 4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 130g



[00343] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **130f** (420 mg, 1,0 eq., 0,44 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (200 mg, 2 eq., 0,88 mmol):



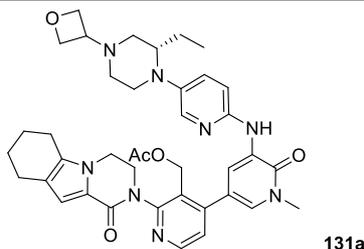
[00344] PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,044 mmol), K₃PO₄ (279 mg, 3 eq., 1,32 mmol), e THF (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 3:1 PE/EA (80 ml) para produzir **130g** (90 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 663.

EXEMPLO 130 (S)-10-[4-[1-METIL-5-({5-[2-METIL 4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDINA-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL]-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 130

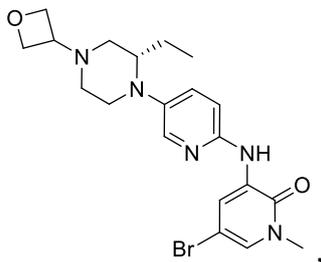
[00345] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e foi carregado com **130g** (90 mg, 1 eq., 0,11 mmol), LiOH (7,9 mg, 3 eq., 0,33 mmol), i-PrOH (3 ml), THF (3 ml) e H₂O (2

ml). A mistura foi agitada a 30°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **130** (40 mg, 44%) como um sólido amarelo. LCMS: $[M+H]^+$ 665,4. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 131A



[00346] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado 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 mmol):



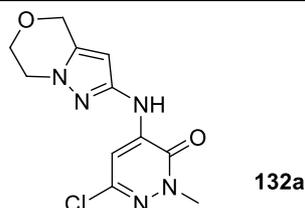
[00347] **113i** (230 mg, 0,60 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,03 mmol), $NaOAc$ (98 mg, 1,2 mmol), K_3PO_4 (254 mg, 1,2 mmol), e acetonitrila (4 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 1 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (25:1, V/V) para produzir **131a** (150 mg, 40%) como um

sólido marrom. LCMS: $[M+H]^+$ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 131

[00348] Uma mistura de **131a** (150 mg, 0,21 mmol) e LiOH (50 mg, 2,1 mmol) em *i*PrOH/THF (1:1, 4 ml) e H₂O (1 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **131** (26 mg, 25%) como um sólido branco. LCMS: $[M+H]^+$ 665. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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).

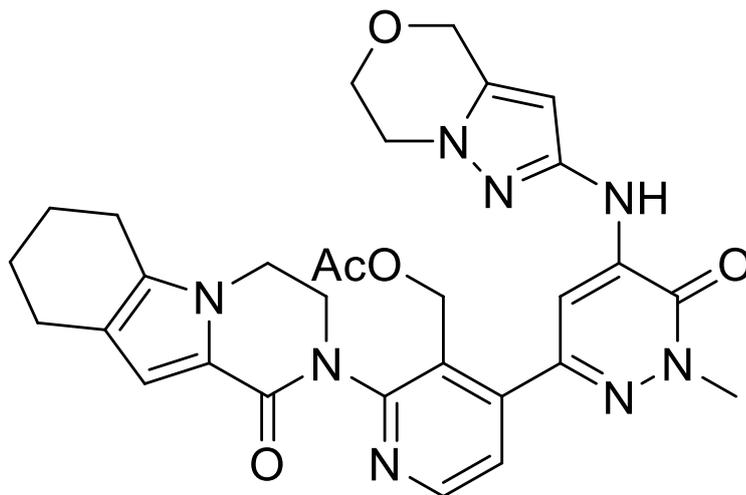
EXEMPLO 132A 6-CLORO-4-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA 132A



[00349] Uma mistura de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **129b** (0,8 g, 5,76 mmol), xantophos (360 mg, 0,623 mmol), Pd₂dba₃ (384 mg, 0,42 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,28 g, 5,76 mmol) e Cs₂CO₃ (5,05 g, 17,3 mmol) em 1,4-dioxano (40 ml) foi aquecida em refluxo durante 2 h. Após o término da reação, a mistura foi removida por filtração, e lavada com MeOH (60 ml). O filtrado foi evaporado *in vacuo*. O

resíduo foi purificado em Combi-flash em fase reversa para obter **132a** (1,3 g, 81%). MS: [M+H]⁺ 282.

EXEMPLO 132B ACETATO DE (4-(5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA **132B**



132b

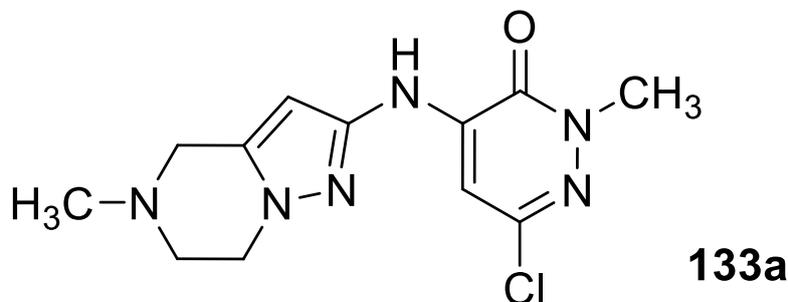
[00350] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **131a**, a reação de ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) e **132a** (146 mg, 0,52 mmol) forneceu **132b** como um sólido amarelo (100 mg, 53%). LCMS: [M+H]⁺ 585.

EXEMPLO 132 2-(4-(5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA **132**

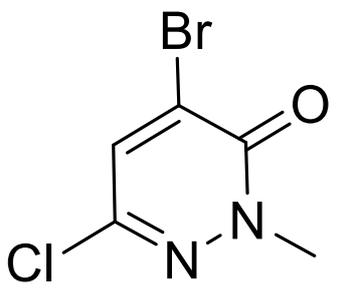
[00351] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **131**, a hidrólise de **132b** (100 mg 0,171 mmol) com hidróxido de lítio forneceu **132** como um sólido branco (60 mg, 65%). LCMS: [M+H]⁺ 543. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, *J*=5,0, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, *J*=5,5, 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDAZIN-3(2H)-ONA 133A



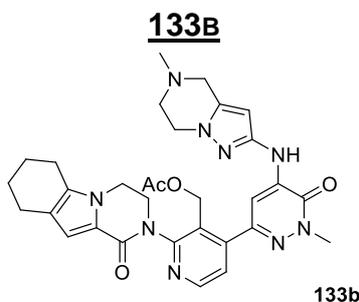
[00352] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 250 ml equipado com um condensador de refluxo, agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,90 g, 8,53 mmol):



[00353] **113e** (1,18 g, 7,75 mmol) e 1,4-dioxano (40 ml). O frasco foi purgado com nitrogênio e resfriado a 0°C. Uma solução 1 M de hexametildisilazida de lítio em THF (39 ml, 39,0 mmol) foi adicionada. Após borbulhar nitrogênio através da suspensão resultante durante 30 minutos, Xantphos (381 mg, 0,659 mmol) e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0) (355 mg, 0,388 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 2 h. Após esse período de tempo, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água (10 ml). O pH da solução foi ajustado para 7,6 com 2 N de ácido hidrocloreto. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 × 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e

concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica para produzir um rendimento de 76% (1,74 g) of **133a** como um sólido branco sujo: mp 184–186 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 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); MS (ESI+) *m/z* 295,1 (M+H).

EXEMPLO 133B ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA



[00354] Seguindo os procedimentos como descrito para o composto **131a** e começando com ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (200 mg, 0,52 mmol) e **132a** (153 mg, 0,52 mmol) forneceu **132b** como um sólido amarelo (170 mg, 55%). LCMS: [M+H]⁺ 598.

EXEMPLO 133 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 133

[00355] A hidrólise de **133b** (160 mg 0,267 mmol) com hidróxido de lítio forneceu **133** como um sólido branco (94 mg, 63%). LCMS: [M+H]⁺ 556. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-,80 (m, 2H).

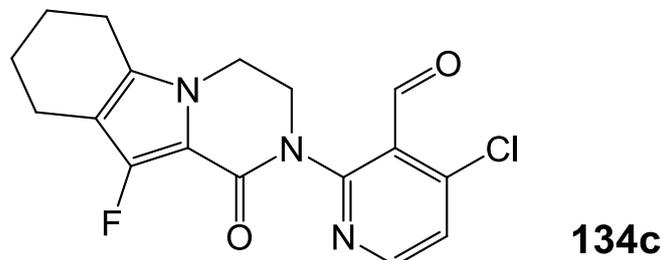
**EXEMPLO 134A 10-BROMO-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-PIRAZINO[1,2-
A]INDOL-1-ONA 134A**

[00356] Em um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 250 ml foi colocada uma solução de 1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-pirazino[1,2-a]indol-1-ona **101e** (9,5 g, 49,94 mmol, 1,00 equiv) em N,N-dimetilformamida (100 ml), seguido pela adição de N-bromosuccinimida (9,8 g, 55,06 mmol, 1,10 equiv) em vários lotes a 0°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e diluída com 500 ml de água. O precipitado foi filtrado e seco em um forno a vácuo para produzir 9,5 g (71%) of **119a** como um sólido marrom-claro.

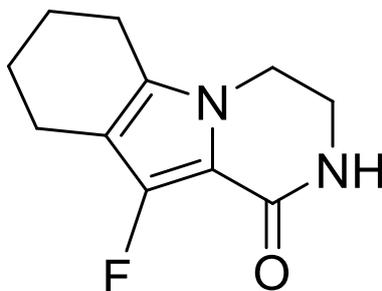
**EXEMPLO 134B 10-FLUORO-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-PIRAZINO[1,2-
A]INDOL-1-ONA 134B**

[00357] Em um frasco de fundo arredondado com 4 gargalos de 2 L purgado e mantido com uma atmosfera inerte de nitrogênio foi colocada uma solução de **134a** (40 g, 148,62 mmol, 1,00 equiv) em tetrahydrofurano (200 ml), seguido pela adição de n-BuLi (2,4 M) (218 ml, 3,50 equiv) por gotejamento com agitação a -78 °C. A solução resultante foi agitada a -40°C durante 3 h. A essa adicionou-se uma solução de N-fluorobenzenossulfonimida (98,7 g, 313,33 mmol, 2,10 equiv) em tetrahydrofurano (200 ml) por gotejamento com agitação a -78°C. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, arrefecida pela adição de 200 ml de água e extraída com 3x500 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob vácuo. O produto bruto (30 g) foi purificado por Prep-HPLC com as seguintes condições (fase móvel, A: 0,05% ácido trifluoroacético/água; B: CH₃CN; gradiente: 10% B-25% B) para produzir 5,05 g (16%) of **134b** como um sólido branco. MS: [M+H]⁺ 209 . ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,16 (br, 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-
HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 134c**

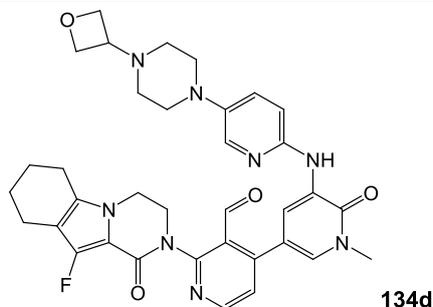


[00358] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (60 ml), **134b** (500 mg, 2,4 mmol):



[00359] 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1,60 g, 7,2 mmol), e acetato de potássio (471 mg, 4,8 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, Xantphos (140 mg, 0,24 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (220 mg, 0,24 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 10 h. Após esse período de tempo a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, particionada entre acetato de etila (40 ml) e água (40 ml), e filtrada. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (50 ml × 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com 3:1 PE/EA para produzir **134c** (678 mg, 81%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 348. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 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-HEXAIDROPIRAZINO[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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 134D



[00360] Uma mistura de **134c** (300 mg, 0,86 mmol), 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 **101I** (403 mg, 0,86 mmol), CH₃COONa (142 mg, 1,72 mmol), K₃PO₄ (460 mg, 1,72 mmol), PdCl₂(dppf) (71 mg, 0,086 mmol) em CH₃CN (25 ml) e H₂O (1 ml) foi aquecida a 100°C durante 3 horas. Após a reação, essa foi evaporada e o resíduo foi purificado por coluna em gel de sílica eluindo com cloreto de metileno/metanol (30:1) para produzir **134d** (312 mg, rendimento 55 %) como um sólido marrom. MS: (M+H)⁺ 653.

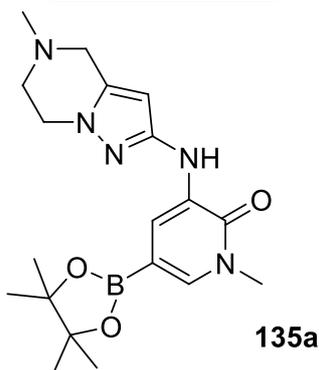
EXEMPLO 134 10-FLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 134

[00361] A uma solução de **134d** (200 mg, 0,30 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se NaBH₄ (40 mg, 0,9 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h. Após a reação, reação essa foi evaporada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **134** (108 mg, rendimento 54 %) como um sólido amarelo. MS: (M+H)⁺ 655. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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).

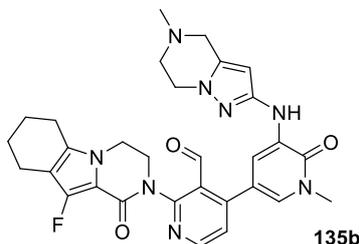
EXEMPLO 135A 1-METIL-3-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-

2(1H)-ONA 135A



[00362] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com composto **113h** (1,0 g, 3 mmol), Pin₂B₂ (3,8 g, 15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (137 mg, 0,15mmol), X-phos (143 mg, 0,3mmol), KOAc (88 mg, 9 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 15 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com éter de petróleo para produzir **135a** como um sólido amarelo (0,87 g, 75%). MS: [M+H]⁺ 386.

EXEMPLO 135B 2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 135B



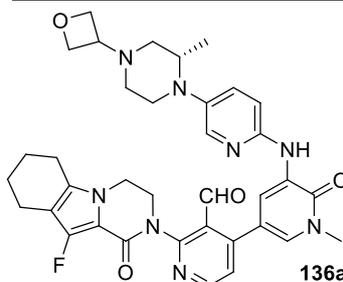
[00363] Uma suspensão de **135a** (385 mg, 1 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (347 mg, 1 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2 mmol), NaOAc (164g, 2mmol) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (41 mg, 0,05 mmol) em CH₃CN (50 ml) foi aquecida a 100°C sob um balão de N₂ durante 4h. A análise de mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa no produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com DCM (50 ml) e água (80 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com DCM (3 × 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com DCM/MeOH (from 80/1 a 30/1) para produzir **135b** (285 g, 50%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 571.

EXEMPLO 13510-FLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 135

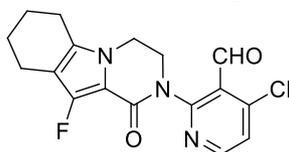
[00364] A uma solução de **135b** (280 g, 0,49 mmol) em MeOH (50 ml) adicionou-se NaBH₄ (56 g, 1,47 mmol) à temperatura ambiente. Após a reação ser agitada durante 3h, LCMS indicou que a reação estava completa. Então, a mistura foi despejada em H₂O (50 ml) e extraída com DCM (50 ml × 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **135** (187 mg, 67%) como um sólido branco. MS: [M+H]⁺ 572. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-
HEXAIDROPIRAZINO[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



[00365] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9- hexaidropirazino [1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (150 mg, 1 eq., 0,43 mmol):



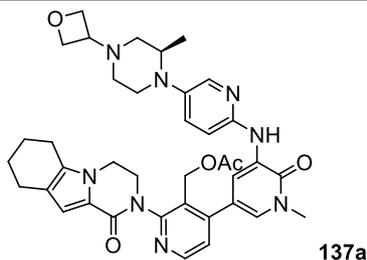
[00366] PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,1 eq., 0,043 mmol), K₃PO₄ (273 mg, 3 eq., 1,29 mmol), e THF (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna com DCM/EtOH (40:1) para produzir **136a** como um sólido amarelo (100 mg, 34%). MS: [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-DIHIDROPIRIDIN-3-
IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 136**

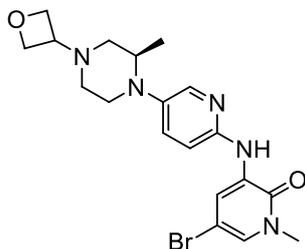
[00367] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **136a** (100 mg, 1,0

eq., 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 3,0 eq., 0,45 mmol), e MeOH (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **136** (64 mg, 64%). LCMS: [M+H]⁺ 669,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 137A



[00368] 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 enantiômero de **130f** (283 mg, 0,65 mmol):



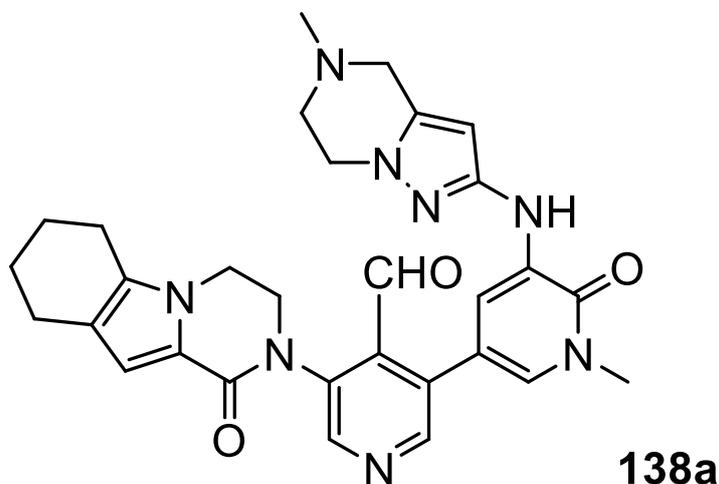
[00369] Ácido 3-(acetoximetil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (250 mg, 0,65 mmol), PdCl₂(dppf) (53 mg, 0,065 mmol), NaOAc (107 mg, 1,3 mmol), K₃PO₄ (347 mg, 1,3 mmol) em acetonitrila (30 ml) foi aquecido a 100°C durante 3h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 30:1 DCM/MeOH para produzir **137a** (216 mg, 48%)

como um sólido marrom. LCMS: $[M+H]^+$ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXA-HIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 137

[00370] A uma solução de **137a** (200 mg, 0,29 mmol) em propan-2-ol (8 ml), tetrahidrofurano (8 ml), e água (2,0 ml) adicionou-se LiOH (690 mg, 29 mmol). A mistura foi agitada a 30°C durante 2 h. Essa foi então evaporada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **137** (143 mg, 76%) como um sólido branco. LCMS: $(M+H)^+$ 651,4. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-5-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)ISONICOTINALDEÍDO 138a



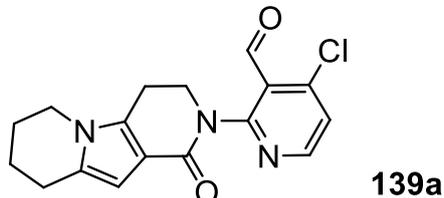
[00371] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml foi carregado com 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (298 mg, 0,7 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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 mmol), PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,035 mmol), K₃PO₄ (300 mg, 1,4 mmol), e NaOAc·3H₂O (200 mg, 1,4 mmol) em CH₃CN (70 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com Argônio. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 25:1 DCM/MeOH para produzir **138a** (220 mg, 55%) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 553,3.

EXEMPLO 138 2-(4-(HIDROXIMETIL)-5-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3 -IL)-3, 4, 6, 7, 8, 9-HEXAIDROPIRAZINO[1, 2-A]INDOL-1(2H)-ONA 138

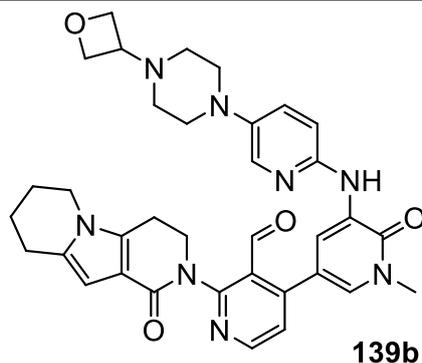
[00372] Uma mistura de **138a** (200 mg, 0,36 mmol) e NaBH₄ (50 mg, 1,2 mmol) em MeOH (60 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi arrefecida com água e extraída com EtOAc (10 ml X 3). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **138** (162 mg, 85%). LCMS: [M+H]⁺ :555,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 139A



[00373] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldeído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (293 mg, 0,32mmol), XantPhos (370 mg, 0,64 mmol), e carbonato de potássio (627 mg, 6,4 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C de um dia para o outro. Após esse período de tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com DCM/CH₃OH (20:1, V/V) para produzir **139a** (528 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 330. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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), 2,75-2,78 (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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 139B



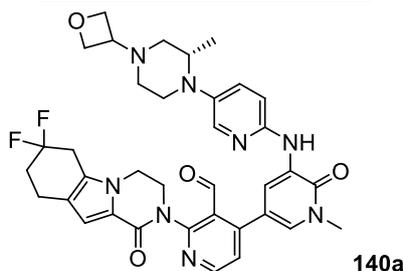
[00374] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com **139^a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (140 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄·3H₂O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (10 ml), e H₂O (5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100 °C por 3 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna flash eluindo com 1:3 petróleo/acetato de etila para produzir **139b** como um sólido amarelo (95 mg, 50%). LCMS: [M+H]⁺ 635.

EXEMPLO 139 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 139

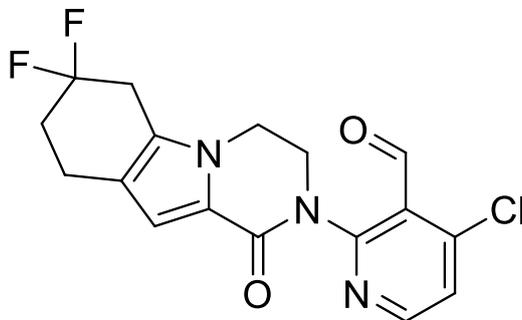
[00375] Uma mistura de **139b** (95 mg, 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 0,45), e CH₃OH (10 ml) foi agitada a 25 °C durante 1 h. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (10 ml X 2). O extrato de CH₂Cl₂ combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **139** (60 mg, 63%). LCMS: [M+H]⁺ 637. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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-
HEXAIDROPIRAZINO[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-DIHDROPIRIDIN-3-**

IL)NICOTINALDEÍDO 140A



[00376] Seguindo os procedimentos como descrito 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-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** e 4-cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldeído (170 mg):



[00377] Forneceu **140a** como um sólido amarelo (200 mg, 60%).
LCMS: [M+H]⁺ 684,3. 4-Cloro-2-(7,7-difluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotin-aldeído foi preparado a partir de 7,7-difluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona de acordo com o esquema de reação na Figura 25.

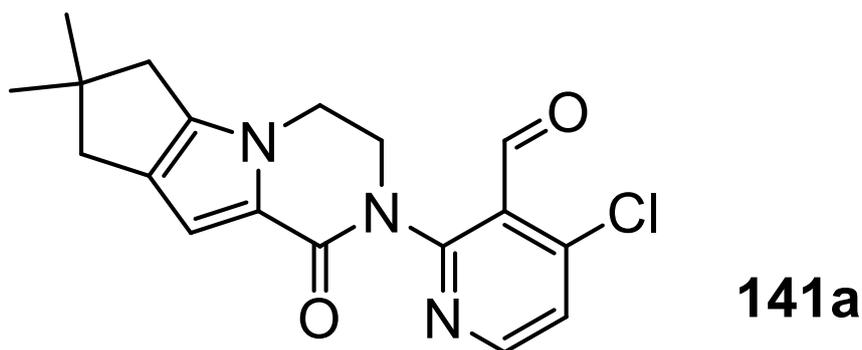
EXEMPLO 140 (S)-7,7-DIFLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 140

[00378] Seguindo os procedimentos como descrito no Exemplo

130, a redução de boroidreto de sódio de **140a** (200 mg) forneceu **140** como um sólido amarelo (104 mg, 51%). LCMS: $[M+H]^+$ 686,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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).

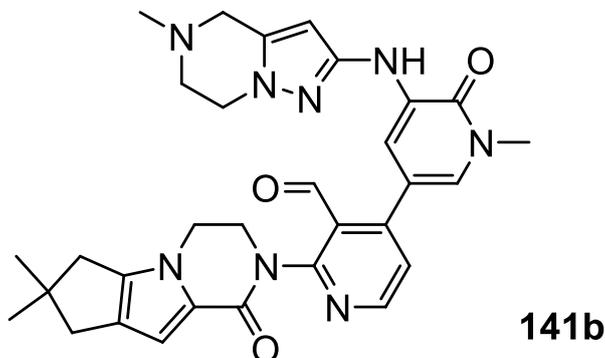
EXEMPLO 141A 4-CLORO-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 141A



[00379] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (3,0 g, 13,6 mmol), 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (1,84 g, 9,0 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (826 mg, 0,9 mmol), XantPhos (1,04 mg, 1,8 mmol), Cs₂CO₃ (5,8 g, 18,0 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90 °C por 5 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **141a** como um sólido amarelo (730 mg, 31,7 %). MS: $[M+H]^+$ 344,0.

EXEMPLO 141B 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 141B



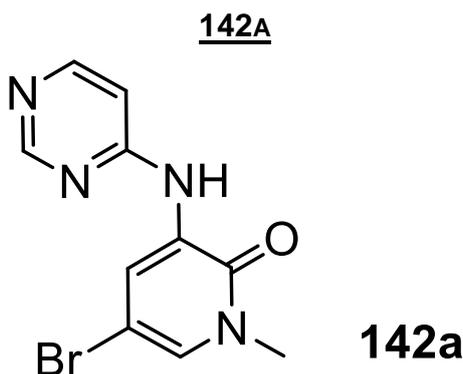
[00380] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **141a** (130mg, 0,38 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (146 mg, 0,38 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (31 mg, 0,038 mmol), K₃CO₃ (105 mg, 0,76 mmol), e DMF (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110 °C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (30:1) para produzir **141b** como um sólido marrom (160 mg, 74,6 %) . MS: [M+H]⁺ 567,3.

EXEMPLO 141 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDRO-[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 141

[00381] A uma solução de **141b** (150 mg, 0,26 mmol) à temperatura ambiente em metanol (10 ml) adicionou-se boroidreto de sódio

(29 mg, 0,78 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Essa foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **141** (35 mg, 23,2 %). LCMS: $[M+H]^+$ 569,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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

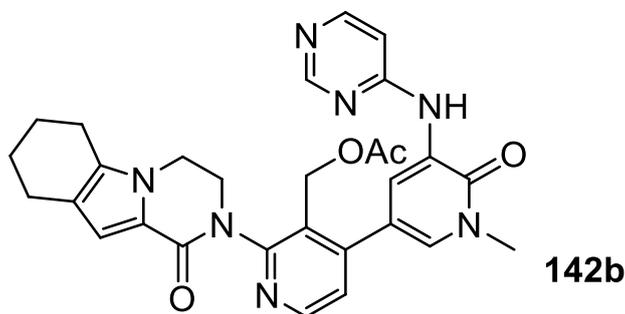


[00382] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e entrada de nitrogênio foi carregado com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,00 g, 21,0 mmol), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmol), carbonato de césio (13,7 g, 42,1 mmol), DMF (5 ml) e 1,4-dioxano (70 ml). Após borbular nitrogênio através da suspensão resultante durante 30 minutos, Xantphos (1,10 g, 1,89 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (963 mg, 1,05 mmol) foram adicionados. Um condensador de refluxo foi fixado no frasco, e a mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante 4 h. Após esse período de tempo, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com 90:10 cloreto de metileno/metanol (150 ml) e água (100 ml), e as camadas foram

separadas. A camada aquosa foi extraída com 90:10 cloreto de metileno/metanol (50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (silica, 90:10 cloreto de metileno/metanol) para produzir **142a** em um rendimento de 58% (3,42 g) como um sólido verde-claro amorfo: mp 217–219 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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); LCMS (ESI+) *m/z* 281,0 (M+H).

EXEMPLO 142B ACETATO DE (4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-

IL)PIRIDIN-3-IL)METILA 142B

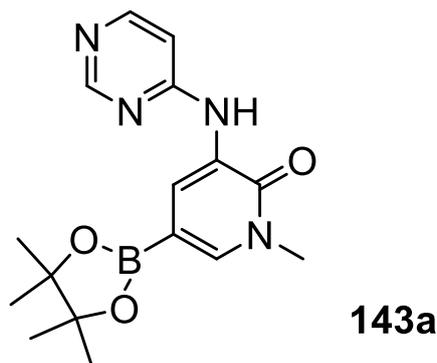


[00383] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **142a** (154,5 mg, 0,55 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metila **113i** (252,5 mg, 0,55 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25,9 mg, 0,03135 mmol), NaOAc (108 mg, 1,1 mmol), K₃PO₄·3H₂O (293 mg, 1,1 mmol), acetonitrila (6 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (15:1, V/V) para produzir **142b** (117 mg, 30%) como um sólido marrom. LCMS: [M+H]⁺ 540,2.

**EXEMPLO 142 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-
1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-
A]INDOL-1-ONA 142**

[00384] Uma mistura de **142b** (121,6 mg, 0,225 mmol) e LiOH (100 mg, 4,2 mmol) em *i*PrOH/THF (1:1, 4 ml) e H₂O (1 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (20 ml X 3). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **142** (54 mg, 48,2%) como um sólido amarelo pálido. LCMS: [M+H]⁺ 498,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

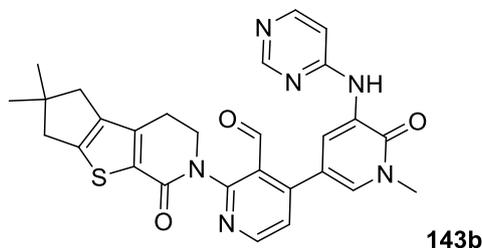
**EXEMPLO 143A 1-METIL-3-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-
DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-2(1H)-ONA 143A**



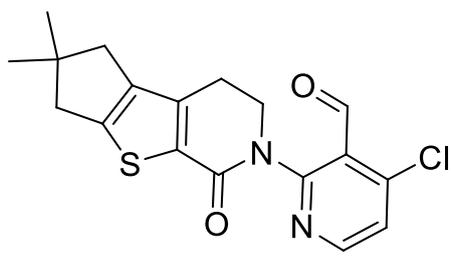
[00385] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (4,0 g, 14 mmol), X-phos (400 mg, 0,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (635 mg, 0,7 mmol), KOAc (7,3 mg, 28 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (10,6 g, 42 mmol), e 1,4-dioxano (100 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a

mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 8 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **143a** como um sólido amarelo pálido (3,8 mg, 82%). MS: [M+H]⁺ 329,5.

EXEMPLO 143B **4-(1-METIL-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}NICOTINALDEÍDO 143B**



[00386] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com **143a** (150 mg, 0,46 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (164 mg, 0,46 mmol):



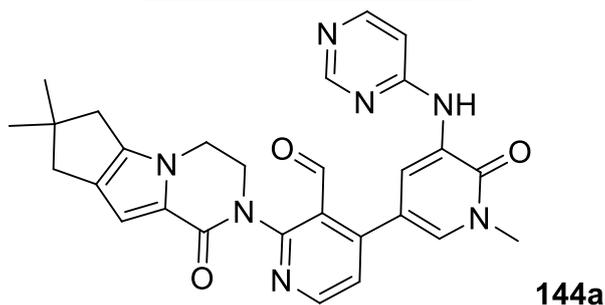
[00387] Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,02mmol), K₃PO₄·3H₂O (223 mg, 0,92 mmol) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 3 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 20:1 of DCM/MeOH para produzir **143b** como um sólido amarelo (110 mg, 48%). MS: [M+H]⁺ 527.

EXEMPLO 143 6-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-2,2-DIMETIL-2,3,5,6-TETRAHDRO-1H,4H-8-TIA-6-AZA-CICLOPENTA[A]INDEN-7-ONA 143

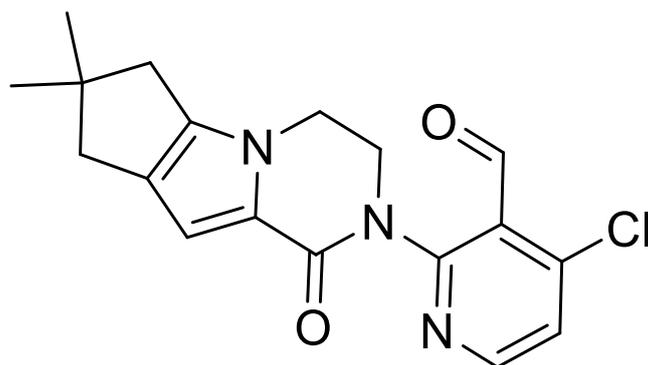
[00388] Uma mistura de **143b** (110 mg, 0,2 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,8 mmol), e MeOH (5 ml) foi agitada a 25°C durante 30 minutos. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml X 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **143** (48 mg, 44%). LCMS: [M+H]⁺ 529. ¹H NMR (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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-

IL}NICOTINALDEÍDO 144A



[00389] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado 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 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (157 mg, 0,46 mmol):

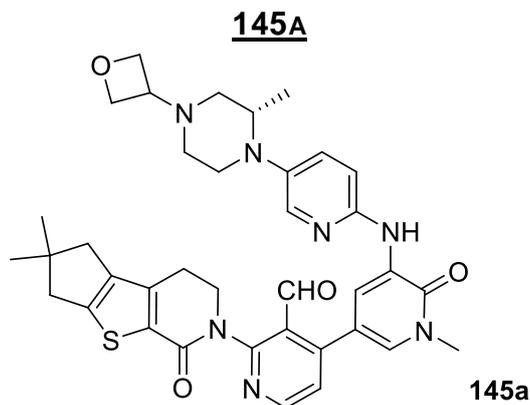


[00390] Pd(dppf)Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄·3H₂O (223 mg, 0,92 mmol) em CH₃CN (5 ml) e H₂O (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 3 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 20:1 de DCM/MeOH para produzir **144a** como um sólido amarelo (98 mg, 48%). MS: [M+H]⁺ 510.

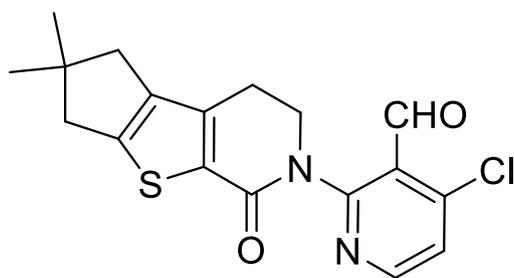
EXEMPLO 144 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHIDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA-[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 144

[00391] Uma mistura de **144a** (98 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,8mmol) e MeOH (5 ml) foi agitada a 25°C durante 30 minutos. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com EtOAc (10 ml x 2). O extrato de EtOAc combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para obter **144** (25 mg, 42%). LCMS: [M+H]⁺ 512. ¹H NMR (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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}NICOTINALDEÍDO



[00392] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10- azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (120 mg, 1 eq., 0,33 mmol):

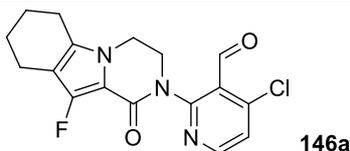


[00393] PdCl₂(dppf) (27 mg, 0,1 eq., 0,033 mmol), K₃PO₄ (140 mg, 2 eq., 0,66 mmol), NaOAc (54 mg, 2 eq., 0,66 mmol), e CH₃CN (20 ml). Após três ciclos de vácuo/argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com DCM/EtOH (40/1) para produzir **145a** como um sólido amarelo (97 mg, 43%). MS: [M+H]⁺ 680,3.

EXEMPLO 145 6-{3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-[5-((S)-2-METIL-4-OXETAN-3-IL-PIPERAZIN-1-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-2,2-DIMETIL-2,3,5,6-TETRAHDRO-1H,4H-8-TIA-6-AZA-CICLOPENTA[A]INDEN-7-ONA 145

[00394] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **145a** (97 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH₄ (16 mg, 3,0 eq., 0,42 mmol), e MeOH (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa em fase reversa para produzir **145** (61 mg, 63%). LCMS: [M+H]⁺ 682,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 146A



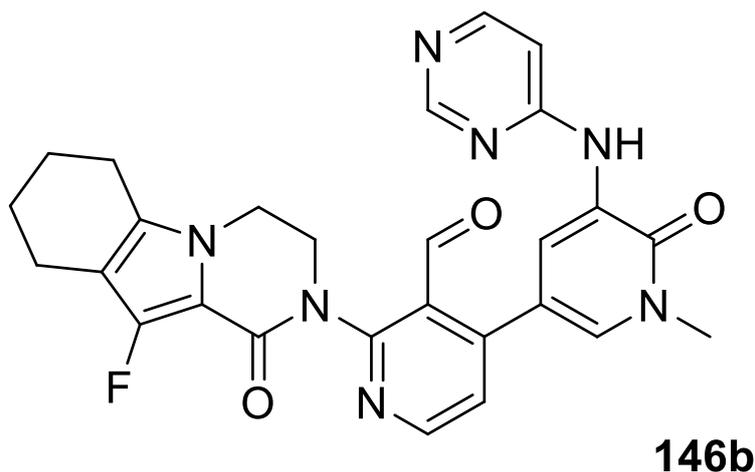
[00395] A uma solução de 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1600 mg, 7,27 mmol), 10-fluoro-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (500 mg, 2,40 mmol):



em dioxano (50 ml) adicionou-se KOAc (471 mg, 4,82 mmol), Pd₂(dba)₃ (220 mg, 0,24 mmol), e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (140 mg, 0,24 mmol). Após borbulhar argônio através da solução resultante durante 30 minutos, a mistura foi agitada a 80°C durante 10 h. Essa foi deixada

resfriar até a temperatura ambiente e H₂O (100 ml) foi adicionada. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 × 200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna flash eluindo com PE/EA (3:1) para produzir **146a** como um sólido amarelo (420 mg, 49%). LCMS: [M+H]⁺ 348.

EXEMPLO 146B **2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 146B**

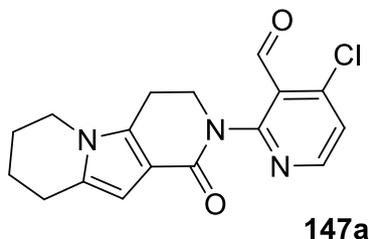


[00396] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com **146a** (200 mg, 0,58 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2(1H)-ona **143a** (227 mg, 0,69 mmol), PdCl₂(dppf) (47 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄ (244 mg, 1,15 mmol), NaOAc (94 mg, 1,15 mmol), acetonitrila (30 ml), e H₂O (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna flash eluindo com 1:20 metanol/dicloro-metano para produzir **146b** como um sólido vermelho (79 mg, 27%). LCMS: [M+H]⁺ 514.

EXEMPLO 146 10-FLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 146

[00397] Uma mistura de **146b** (79 mg, 0,15 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60), e CH₃OH (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (10 ml X 2). O extrato de CH₂Cl₂ combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **146** (39 mg, 49%). LCMS: [M+H]⁺ 516. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (d, *J*=2,0, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,52 (d, *J*=5,0, 1 H), 8,35 (d, *J*=5,5, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=2,0, 1 H), 7,36 (d, *J*=5,0, 1 H), 6,76-6,77 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,65 (d, *J*=9,5, 1 H), 4,48 (d, *J*=9,5, 1 H), 4,29 (d, *J*=1,5, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,79 (d, *J*=6,5, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 1,85-1,90 (m, 2 H), 1,77 (d, *J*=5,0, 2 H).

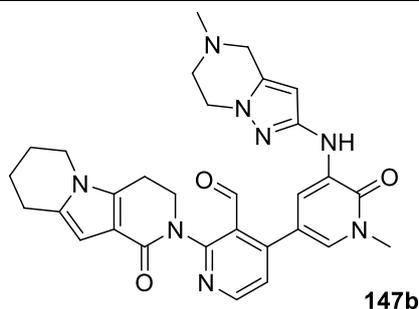
EXEMPLO 147A 4-CLORO-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 147A



[00398] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), 2-bromo-4-cloronicotin-aldeído **103a** (1,4 g, 6,4 mmol), 3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (0,6 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (293 mg, 0,32 mmol), XantPhos (370 mg, 0,64 mmol), e acetato de potássio (627 mg, 6,4 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C de um dia para o outro. Após esse período de tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica

eluinto com CH₂Cl₂/CH₃OH (20:1, V/V) para produzir **147a** (528 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 330. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 147B



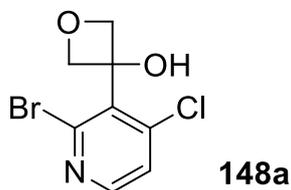
[00399] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizina-2(1H)-il)nicotinaldeído **147a** (100 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (116 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,03 mmol), K₃PO₄·3H₂O (160 mg, 0,60 mmol), NaOAc (59 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (10 ml), e H₂O (5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna flash eluinto com 1:3 petróleo/acetato de etila para produzir **147b** como um sólido amarelo (100 mg, 60%). LCMS: [M+H]⁺ 553.

EXEMPLO 147 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 147

[00400] Uma mistura de **147b** (100 mg, 0,18 mmol), NaBH₄ (21 mg, 0,54), e CH₃OH (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (10 ml X 2). O extrato de CH₂Cl₂ combinado foi

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **147** (60 mg, 60%). LCMS: $[M+H]^+$ 555. 1H NMR (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).

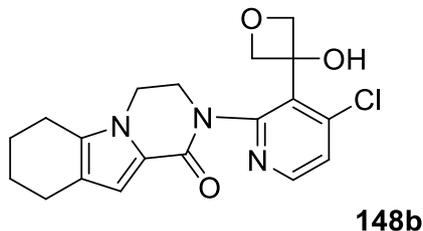
EXEMPLO 148A 3-(2-BROMO-4-CLOROPIRIDIN-3-IL)OXETAN-3-OL 148A



[00401] A uma solução de 2-bromo-4-cloropiridina (14 g, 70 mmol) em THF seco (200 ml) adicionou-se LDA (42,0 ml, 84,0 mmol, 2,0 M) por gotejamento a -70°C . Após a agitação durante 0,5 h a essa temperatura, uma solução de oxetan-3-ona (6,6 g, 90 mmol) em THF seco (40 ml) foi lentamente adicionada e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante mais 1 h. NH_4Cl aquoso saturado (50 ml) e EA (200 ml) foram adicionados. A mistura foi particionada entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura. Após a secagem com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado e o material bruto foi purificado por SGC eluindo com DCM) para produzir **148a** como um sólido amarelo (8,8 g, 45%). MS: $[M+H]^+$ 266,0.

EXEMPLO 148B 2-(4-CLORO-3-(3-HIDROXIOXETAN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-

3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 148B



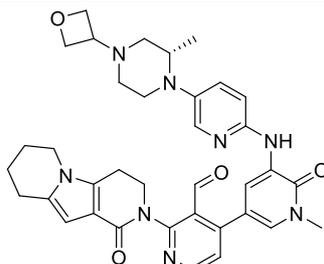
[00402] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **101e** (190 mg, 1,0 mmol), **148a** (795 mg, 3,0 mmol), CuI (95 mg, 0,5 mmol), DMEDA (88 mg, 1,0 mmol), KOAc(294 mg, 3,0 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). O sistema foi evacuado e então recarregado com N₂. Um condensador de refluxo foi fixado no frasco, e a mistura de reação foi aquecida a 85°C durante 15 h. Então, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **148b** como um sólido amarelo (156 mg, 42%). MS: [M+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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 148

[00403] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi carregado com **148b** (100 mg, 0,3 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **130f** (173 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,6 mmol), e NaOAc·3H₂O (90 mg, 0,6 mmol) em CH₃CN (30 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Essa foi então resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash eluindo com 25:1 DCM/MeOH para produzir **148** (30 mg, 20 %) como um sólido amarelo pálido. MS: [M+H]⁺ 693,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 149A



149a

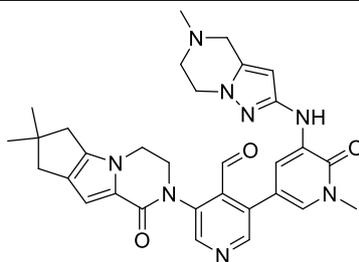
[00404] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (100 mg, 0,30 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (146 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄.triidrato (160 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 petróleo/acetato de etila para produzir **149a** como um sólido amarelo (97 mg, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-2,3,5,6,7,8-HEXAIDRO-4H-2,4B-DIAZA-FLUOREN-1-ONA 149

[00405] Uma mistura de **149a** (97 mg, 0,15 mmol), NaBH₄ (17 mg, 0,45), e metanol (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi então arrefecida com água (10 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O

resíduo foi extraído com diclorometano (2 X 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **149** (62 mg, 63%). MS-ESI: [M+H]⁺ 651,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 150A



150a

[00406] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldeído **107f** (233 mg, 0,60 mmol), 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-dihidropiridin-2-ona **135a** (231 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (49 mg, 0,060 mmol), acetato de potássio (118 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄.triidrato (320 mg, 1,2 mmol), acetonitrila (12 ml), e água (5 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a

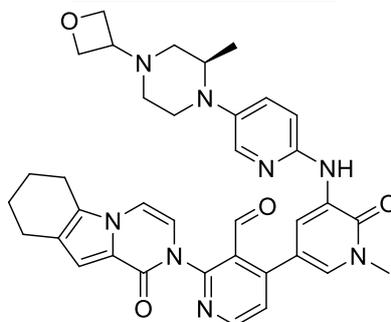
mistura foi aquecida a 110°C durante 2 h. Essa foi então filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **150a** (168 mg, 49%) como um sólido. MS-ESI: [M+H]⁺ 567.

EXEMPLO 150 2-[4-HIDROXIMETIL-1'-METIL-5'-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6'-OXO-1',6'-DIHIDRO-[3,3']BIPYRIDINIL-5-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 150

[00407] A uma solução de **150a** (170 mg, 0,30 mmol) em metanol (10 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (68 mg, 1,8 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (2 ml) e concentrada. O resíduo foi purificado com HPLC preparativa em fase reversa para produzir **150** (42 mg, 25%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 569. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 (R)-TERC-BUTIL 3-METIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 151A



151a

[00408] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmol), (*R*)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (2,0 g, 10,0 mmol), e carbonato de céσιο (6,5 g, 20 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 10 minutos, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (915 mg, 1,0 mmol) e XantPhos (579 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C durante 15 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (100 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **151a** (1,6 g, 44%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 323. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 (R)-TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 151B

[00409] Um frasco de 250 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **151a** (1,5 g, 4,6 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 200 mg), e metanol (70 ml). Esse foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado à temperatura ambiente durante 10 h. O hidrogênio foi então evacuado e nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **151b** (1,1 g, 81%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 293.

EXEMPLO 151C (R)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 151C

[00410] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), **151b** (1,0 g, 3,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,7 g, 10,2 mmol), e carbonato de céσιο (2,2 g, 6,8 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 10 minutos, XantPhos (198 mg, 0,34 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (313 mg, 0,34 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 100°C durante 5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **151c** como um sólido amarelo (1,1 g, 63%). MS-ESI: [M+H]⁺ 478.

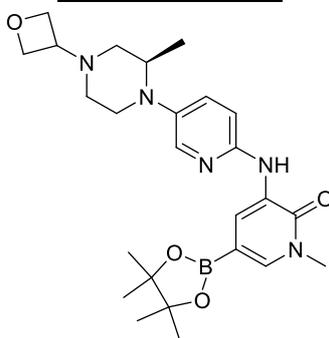
EXEMPLO 151D (R)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONE 151D

[00411] A uma mistura de **151c** (600 mg, 1,26 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se HCl/dioxano (4M, 4 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificado com 1M de NaOH aquoso e extraído com diclorometano (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e concentrada sob pressão reduzida para produzir **151d** (450 mg, 95%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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)-ONE 151F

[00412] Uma mistura de **151d** (40,0 g, 106 mmol), oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), NaBH₃CN (10,0 g, 159 mmol), e cloreto de zinco (21,3 g, 159 mmol) em metanol (700 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. Adicionou-se água (50 ml) à mistura e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 200 ml) e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **151e** (35 g, 73%). MS: [M+H]⁺ 434.

EXEMPLO 151F (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 151F



151f

[00413] A uma solução de **151e** (2,0 g, 4,60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,80 mmol) em dioxano (50 ml) adicionou-se PdCl₂(dppf) (377,10 mg, 0,46 mmol) e acetato de potássio (2,70 g, 27,80 mmol). A mistura foi agitada a 10°C durante 12 h sob uma atmosfera de argônio. Após a reação, a mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 15:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **151f** (1,10 g, 49%) como um sólido marrom. MS: [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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 151g

[00414] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (150 mg, 0,45 mmol), **151f** (331 mg, 0,69 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,045 mmol), K₃PO₄ (190 mg, 0,90 mmol), acetato de sódio (74 mg, 0,90 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **151g** como um sólido vermelho (89 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 647.

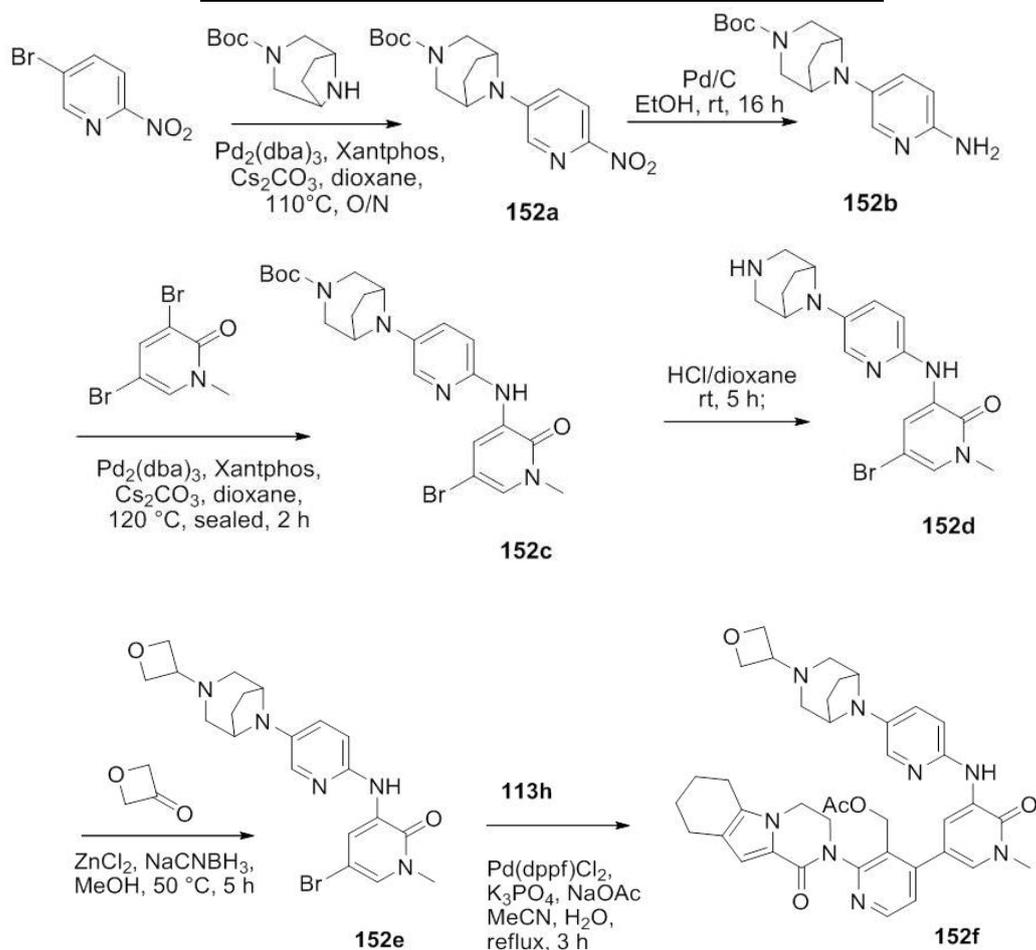
EXEMPLO 151 2-{3'-HIIDROXIMETIL-1-METIL-5-[5-((R)-2-METIL-4-OXETAN-3-IL-PIPERAZIN-1-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 151

[00415] Uma mistura de **151g** (89 mg, 0,14 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60), e metanol (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura foi arrefecida com água (8 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **151** (35 mg, 39%). MS-ESI: [M+H]⁺ 649. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 (bs, 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 **TERC-BUTIL 8-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)-3,8-**

DIAZABICICLO[3,2,1]OCTANO-3-CARBOXILATO 152^a



[00416] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (100 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,5 g, 12,4 mmol), *tert*-butil 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato(869 g, 4,1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (193 mg, 0,21 mmol), XantPhos (237 mg, 0,41 mmol), e carbonato de céσιο (2,7 g, 8,2 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 110°C de um dia para o outro. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir

152a (2,63 g, 66,8%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 335,2.

EXEMPLO 152B TERC-BUTIL 8-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3,8-

DIAZABICLO[3,2,1]OCTANO-3-CARBOXILATO 152B

[00417] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **152a** (2,5 g, 7,5 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 250 mg) e metanol (40 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada em temperatura ambiente durante 16 h. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **152b** (1,51 g, 66%) como um óleo incolor. MS-ESI: $[M+H]^+$ 305,3.

EXEMPLO 152C TERC-BUTIL 8-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-

DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3,8-DIAZABICLO[3,2,1]OCTANO-3-CARBOXILATO 152C

[00418] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **152b** (1,3 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,2 g, 4,3 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (394 mg, 0,43 mmol), XantPhos (497 mg, 0,86 mmol), Cs₂CO₃ (2,8 g, 8,6 mmol), e 1,4-dioxano (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, A mistura foi agitada a 120°C durante 2 h. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **152c** como um sólido amarelo (900 mg, 43%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 490,3.

EXEMPLO 152D 3-(5-(3,8-DIAZABICLO[3,2,1]OCTAN-8-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-

5-BROMO-1-METIL-PIRIDIN-2(1H)-ONA 152D

[00419] Uma mistura de **152c** (900 mg, 1,84 mmol) e 4,0M HCl/dioxano (60 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Em

seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **152d** bruto como um sólido amarelo (700 mg, 98%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 390,3.

EXEMPLO 152E 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(3-(OXETAN-3-IL)-3,8-

DIAZABICICLO[3,2,1]OCTAN-8-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 152E

[00420] Uma mistura de **152d** (676 mg, 1,7 mmol), oxetan-3-ona (251 mg, 3,5 mmol), NaBH₃CN (274 mg, 4,4 mmol), e cloreto de zinco (592 mg, 4,4 mmol) em metanol (30 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. Adicionou-se água e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano três vezes. O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **152e** bruto como um sólido amarelo (650 mg, 84%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 446,2.

EXEMPLO 152F ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-(3-(OXETAN-3-IL)-3,8-

DIAZABICICLO[3,2,1]OCTAN-8-IL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-

IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-

IL)METIL 152F

[00421] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **152e** (300 mg, 0,67 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113h** (257 mg, 0,67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (55 mg, 0,067 mmol), K₃PO₄ (284 mg, 1,34 mmol), acetato de sódio (110 mg, 1,34 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada em refluxo durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **152f** como um sólido marrom (200 mg,

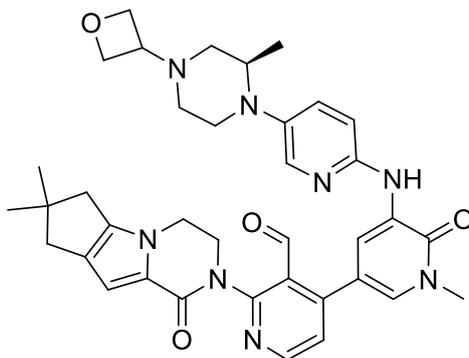
42%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 705,4.

EXEMPLO 152 **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-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 152**

[00422] Uma mistura de **152f** (180 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de lítio (215 mg, 5,1 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 35°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **152** (12 mg, 71%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**

153A



153a

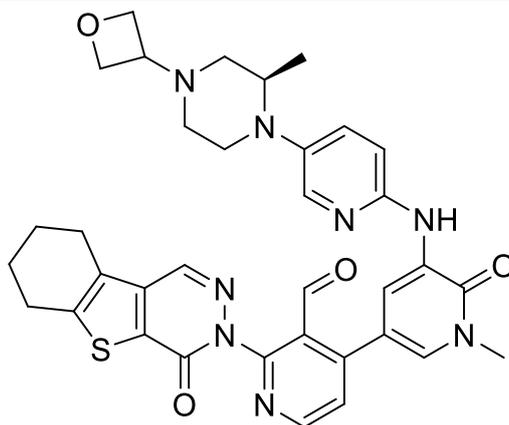
[00423] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (105 mg, 0,30 mmol), 1-metil-3-({5-[(2*R*)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **151g** (216 mg, 0,45 mmol), PdCl₂(dppf) (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (126 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **153a** como um sólido vermelho (82 mg, 41%). MS-ESI: [M+H]⁺ 663.

EXEMPLO 153 2-{3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-[5-((R)-2-METIL-4-OXETAN-3-IL-PIPERAZIN-1-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-6-OXO-1,6-DIHI-DRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 153

[00424] Uma mistura de **153a** (82 mg, 0,12 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60), e metanol (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (5 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **153** (22 mg, 28%). MS-ESI: [M+H]⁺ 665. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-[2(R)-2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL} AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-(6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 154A



154a

[00425] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (84 mg, 0,24 mmol), (*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 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,024 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,48 mmol), acetato de sódio (40 mg, 0,48 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **154a** como um sólido vermelho (112 mg, 70%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIIDRO-[3,4']BIPRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 154

[00426] Uma mistura de **154a** (150 mg, 0,23 mmol), NaBH₄ (35 mg,

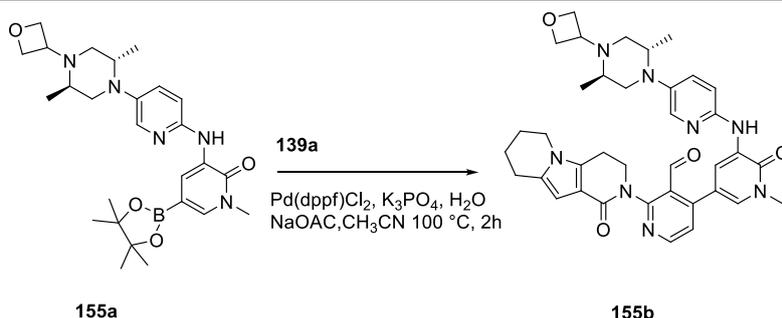
0,92), e metanol (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mistura foi arrefecida com água (8 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **154** (29 mg, 19%). MS-ESI: [M+H]⁺ 667. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-((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

[00427] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **122e** (3,0 g, 6,70 mmol), Pin₂B₂ (8442 mg, 33,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (311 mg, 0,34 mmol), X-phos (319 mg, 0,67 mmol), acetato de potássio (1970 mg, 20,1mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 60°C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com 8:1 éter de petróleo/acetato

de etila (80 ml) para produzir **155a** como um sólido amarelo (3 g, 90%). MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 155B



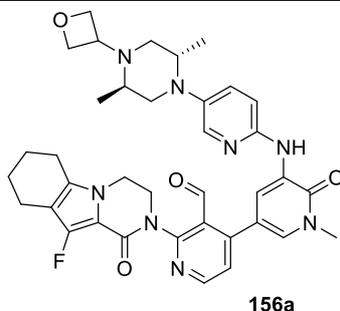
[00428] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizín-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (133 mg, 0,40 mmol), **155a** (198 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmol), água (5 gotas), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **155b** como um sólido branco (80 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-2,3,5,6,7,8-HEXAIDRO-4H-2,4B-DIAZA-FLUOREN-1-ONA 155

[00429] A uma solução de **155b** (80 mg, 0,12 mmol) a 0°C em metanol (5 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (12 mg, 0,36 mmol). A

mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (1 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **155** (32 mg, 40 %). MS-ESI: $[M+H]^+$ 665,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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-((2S,5R)-2,5-DIMETIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 156A



[00430] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 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** (171 mg, 0,35 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (120 mg, 0,35 mmol), K_3PO_4 (146 mg, 0,69 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (28 mg, 0,035 mmol), acetato de sódio (56 mg, 0,69 mmol), água (5 gotas) e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h. Em seguida,

a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40/1 diclorometano/metanol para produzir **156a** como um sólido amarelo (60 mg, 25%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-10-FLUORO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 156

[00431] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **156a** (60 mg, 0,088 mmol), NaBH₄ (17 mg, 0,44 mmol), e metanol (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **156** (15 mg, 25%). MS-ESI: [M+H]⁺ 683,5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto, 6H).

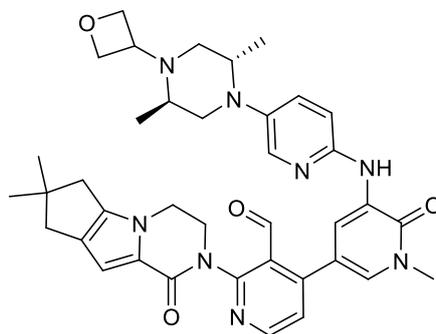
EXEMPLO 157 2-{5'-[5-((2S,5R)-2,5-DIMETIL-4-OXETAN-3-IL-PIPERAZIN-1-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-4-HIDROXIMETIL-1'-METIL-6'-OXO-1',6'-DIHDRO-[3,3']BIPYRIDINIL-5-IL}-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 157

[00432] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 3-bromo-5-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2a]indol-2(1H)-il)isonicotinaldeído **101f** (200 mg, 0,54 mmol), 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 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (44 mg, 0,054 mmol), K₃PO₄ (229 mg, 1,08 mmol), acetato de sódio (89 mg, 1,08 mmol), água (0,2 ml) e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **157** (35,5 mg, 11%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 665,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto, 6H), 4,37-4,13 (m, sobreposto, 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, sobreposto, 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRI-CICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-**

CARBALDEÍDO 158A



158a

[00433] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído) **108a** (280 mg, 0,80 mmol), 3-(5-((2*S*,5*R*)-2,5-

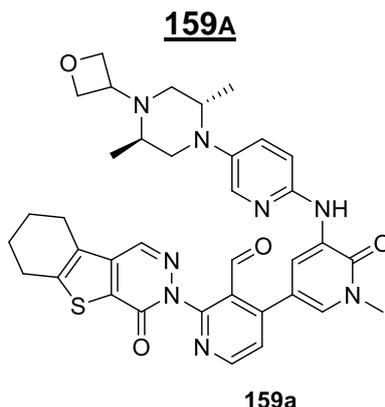
dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (480 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (339 mg, 1,6 mmol), acetato de sódio-triidrato (218 mg, 1,6 mmol), e acetonitrila (100 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 de diclorometano/metanol para produzir **158a** (300 mg, 54%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 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']BIPYRIDINIL-2-IL}-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 158**

[00434] Uma mistura de **158a** (200 mg, 0,30 mmol) e NaBH₄ (36 mg, 0,90 mmol) em metanol (30 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi arrefecida com água (5 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **158** (110 mg, 55%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 679,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**



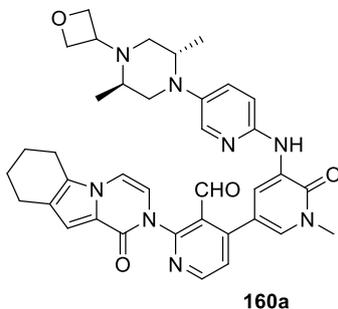
[00435] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (200 mg, 0,58 mmol), 3-({5-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **155a** (1,0 g, 2,0 mmol), PdCl₂(dppf) (47 mg, 0,060 mmol), K₃PO₄ (280 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (95 mg, 1,2 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **159a** como um sólido vermelho (150 mg, 38%). MS-ESI: [M+H]⁺ 679.

EXEMPLO 159 **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-DIHIIDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA** **159**

[00436] Uma mistura de **159a** (130 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (22 mg, 0,60), e metanol (10 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. Em seguida, a

mistura foi arrefecida com água (8 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **159** (28 mg, 22%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 681. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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-((2S,5R)-2,5-DIMETIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIIDROPIRAZINO[1,2-A] INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 160A



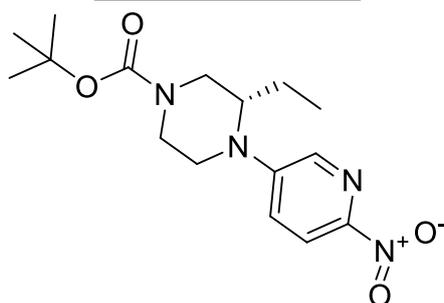
[00437] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol- 2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (150 mg, 1,0 eq., 0,46 mmol), 3-(5-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **155a** (228 mg, 0,46 mmol), K_3PO_4 (195 mg, 0,92 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (37 mg, 0,046 mmol), acetato de sódio (75 mg, 0,92 mmol), água (8 gotas), e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C

durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/etanol para produzir **160a** como um sólido amarelo (80 mg, 26%). MS-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']BIPYRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 160**

[00438] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **160a** (80 mg, 0,12 mmol), NaBH_4 (23 mg, 0,60 mmol), e metanol (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mesma foi arrefecida com água (1 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **160** (44 mg, 55%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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 **(S)-TERC-BUTIL 3-ETIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 161A**



[00439] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (2,02 g, 10 mmol), (*S*)-*tert*-butil 3-etilpiperazina-1-carboxilato (2,14 g, 10,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,50mmol), XantPhos (576 mg, 1,0 mmol), e carbonato de céσιο (6,52 g, 20 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C de um dia para o outro. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **161a** (700 mg, 22%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 336.

EXEMPLO 161B (S)-TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3-ETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 161B

[00440] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **161a** (0,7 g, 2,08 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 208 mg), e metanol (40 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada em temperatura ambiente durante 6 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **161b** (568 mg, 89%). MS: [M+H]⁺ 306.

EXEMPLO 161C (S)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3-ETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 161C

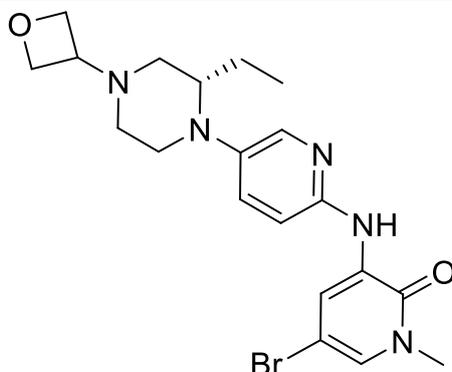
[00441] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), **161b** (568 mg, 1,86 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (498 mg, 1,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (85 mg, 0,093 mmol), XantPhos (107 mg, 0,186 mmol), e carbonato de céσιο (1,198 g, 3,72 mmol).

Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 6 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **161c** (502 mg, 55%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 492.

EXEMPLO 161D (S)-5-BROMO-3-(5-(2-ETILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METIL PIRIDIN-2(1H)-ONA 161D

[00442] Uma mistura de **161c** (502 mg, 1,02 mmol), diclorometano (2 ml), e 4,0 M HCl/dioxano (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **161d** bruto como um sólido amarelo (263 mg, 66%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 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

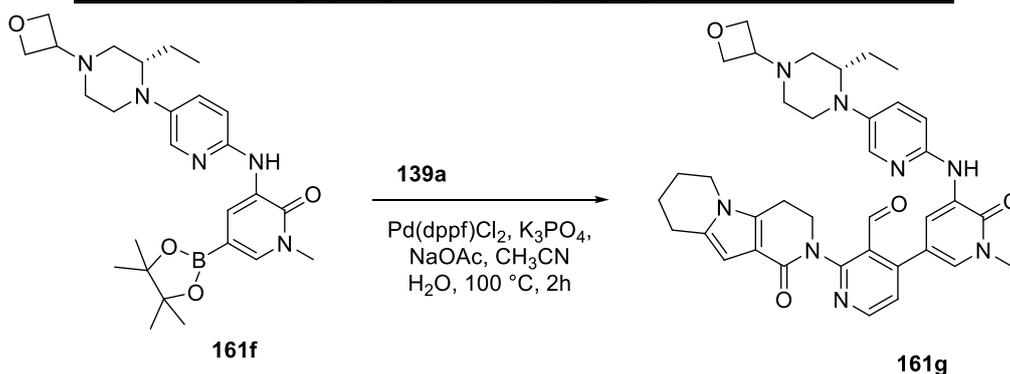


[00443] Uma mistura de **161d** (263 mg, 0,67 mmol), oxetan-3-ona (96 mg, 1,34 mmol), NaBH₃CN 104 mg, 1,68 mmol), e cloreto de zinco (227 mg, 1,68 mmol) em metanol (10 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. Em seguida, adicionou-se água (10 ml) à reação. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **161e** (203 mg, 68%). MS: [M+H]⁺ 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

[00444] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **161e** (3219 mg, 7,20 mmol), Pin₂B₂ (9072 mg, 36,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0,36 mmol), X-phos (302 mg, 0,72 mmol), acetato de potássio (2117 mg, 21,6mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 60°C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 8:1 éter de petróleo/acetato de etila (80 ml) para produzir **161f** como um sólido amarelo (3,0 g, 84%). MS: [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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 161G



[00445] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **161f** (200 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (132 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ 3 água (213 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (16 mg, 0,020 mmol), e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi

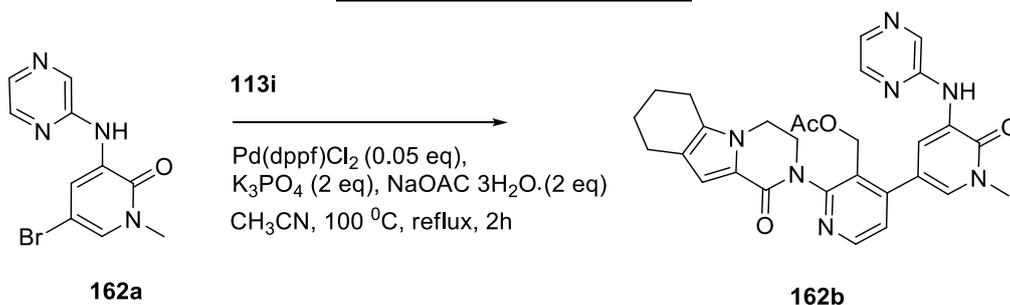
aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **161g** (150 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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']BIPYRIDINIL-2'-IL}-2,3,5,6,7,8-HEXAIDRO-4H-2,4B-DIAZA-FLUOREN-1-ONA 161**

[00446] A uma solução de **161g** (120 mg, 0,18 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se NaBH₄ (21 mg, 0,54 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. Em seguida, a mistura foi despejada em água (20 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 40 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O sólido residual foi purificado por HPLC preparativo para produzir **161** (97 mg, 81%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 665. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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**

[00447] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com pirazin-2-amina (500 mg, 5,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metil piridin-2(1H)-ona (1335 mg, 5,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (229 mg, 0,25 mmol), XantPhos (289 mg, 0,50 mmol), carbonato de céσιο (3,26 g, 10 mmol) e 1,4-dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **162a** (420 mg, 30%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 281,0.

EXEMPLO 162B ACETATO DE (4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-**IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 162B**

[00448] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **162a** (170 mg, 0,61 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (280 mg, 0,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,037 mmol), K₃PO₄·triidrato (270 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (180 mg, 1,2 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a

100 °C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 de diclorometano/metanol para produzir **162b** (130 mg, 40%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 540,3.

EXEMPLO 162 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 162

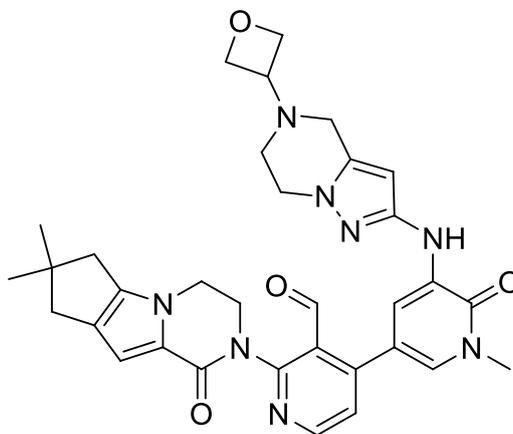
[00449] Uma mistura de **162b** (110 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de lítio (84 mg, 2,0 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **162** (85 mg, 85%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 498,3. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) 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 163 ÁCIDO 1-METIL-5-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIPIRIDIN-3-ILBORÔNICO 163A

[00450] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **125i** (1,0 g, 2,64 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2' -bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,0 g, 7,92 mmol), PdCl₂(dppf) (190 mg, 0,26 mmol), acetato de potássio (776 mg, 7,92 mmol), e dioxano (40 ml). Após borbulhar argônio na mistura durante 30 minutos,

um condensador de refluxo foi fixado ao frasco e a mistura foi agitada a 100°C durante 6 h sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Combiflash de fase reversa eluindo com NH₄HCO₃ a 0,3%, água/CH₃CN para produzir **163a** como um sólido branco (300 mg, 33%). MS: [M+H]⁺ 346.

EXEMPLO 163B 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO **163B**



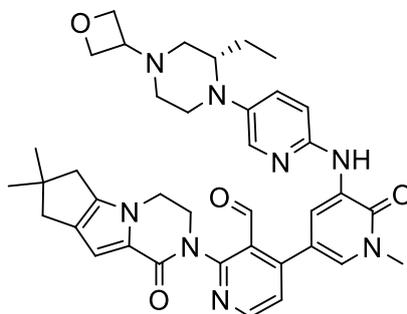
163b

[00451] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído) **108a** (280 mg, 0,81 mmol), **163a** (440 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,049 mmol), K₃PO₄ (360 mg, 1,6 mmol), acetato de sódio triidrato (240 mg, 1,6 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (20 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **163b** (150 mg, 31%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 609,3.

EXEMPLO 163 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-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 163

[00452] Uma mistura de **163b** (80 mg, 0,12 mmol) e NaBH₄ (15 mg, 0,36 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **163** (30 mg, 50%) como um sólido vermelho escuro. MS-ESI: [M+H]⁺ 611,4. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[5-({5-[(2S)-2-ETIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 164A



164a

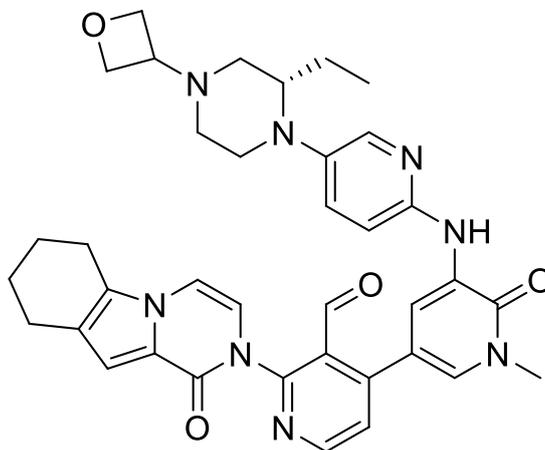
[00453] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com (4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-

3-carbaldeído) **108a** (280 mg, 0,8 mmol), (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(1H)-ona **161f** (500 mg, 0,96 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (360 mg, 1,6 mmol), acetato de sódio triidrato (240 mg, 1,6 mmol), e acetonitrila (100 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **164a** (320 mg, 60%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DI-HIDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 164**

[00454] Uma mistura de **164a** (200 mg, 0,30 mmol) e NaBH₄ (36 mg, 0,90 mmol) em metanol (30 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **164** (140 mg, 72%) como um sólido verde claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 679,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 165A



165a

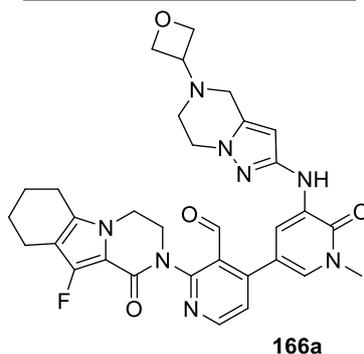
[00455] Um frasco de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **103b** (164 mg, 0,50 mmol), (S)-3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **161f** (347 mg, 0,70 mmol), acetato de potássio (137 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (29 mg, 0,035 mmol), água (5 gotas), e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de argônio durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano / metanol (80/1 a 25/1) para produzir **165a** (151 mg, 46%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 165**

[00456] A uma solução de **165a** (100 mg, 0,15 mmol) em metanol (10 ml) adicionou-se NaBH₄ (34 mg, 0,90 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. Em seguida, a mistura foi arrefecida com água (8 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **165** (35 mg, 35%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 663. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-5-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-**

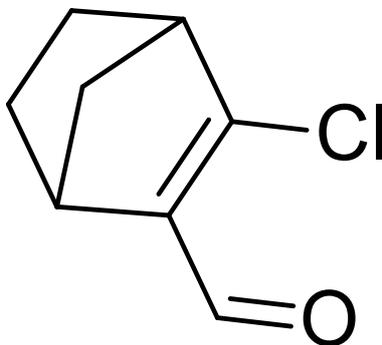
IL)NICOTINALDEÍDO 166A



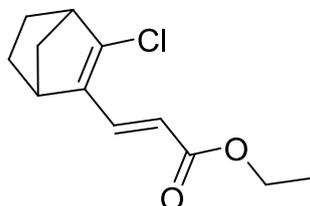
[00457] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), PdCl₂(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (352 mg, 1,66 mmol), acetato de sódio (136 mg, 1,66 mmol), acetonitrila (50 ml), e água (3 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **166a** (305 mg, 60%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺:613,6.

EXEMPLO 166 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']BIPYRIDINIL-2'-IL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 166

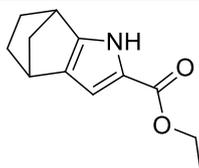
[00458] A uma suspensão de **166a** (250 mg, 0,41 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (47 mg, 1,23 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (2 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **166** (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 615,6. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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), 2,842,82 (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

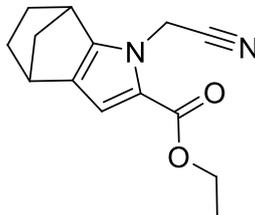
[00459] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi purgado com nitrogênio e carregado com 1,2-dicloroetano anidroso (24 ml) e DMF anidroso (9,12 g, 125 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0°C e oxicloreto fosforoso (15,3 g, 100 mmol) foi adicionado durante um período de 5 minutos enquanto se mantém a temperatura de reação entre 0 e 10 °C. O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de biciclo[2,2,1]heptan-2-ona (5,50 g, 50,0 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi aquecida a 80°C de um dia para o outro. Após esse momento, a reação foi despejada em uma solução de fosfato de potássio monoidrogênio (43,5 g, 250 mmol) em água (200 ml) e agitada durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (300 ml) e lavado com água (2 x 50 ml). A camada de cloreto de metileno foi seca em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:100 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **167a** como um óleo amarelo (2,2 g, 28%). MS: [M+H]⁺ 157. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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 (E)-ETIL 3-(3-CLOROBICICLO[2,2,1]HEPT-2-EN-2-IL)ACRILATO**167B**

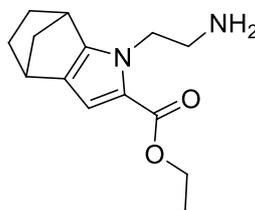
[00460] A uma solução de **167a** (9,0 g, 57,7 mmol) em cloreto de metileno (250 ml) adicionou-se etil 2-(trifenil- λ^5 -fosfanilideno)acetato (20 g, 57,7 mmol). A mistura foi agitada até a temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:100 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **167b** como um óleo amarelo (6,0 g, 46%). MS: $[M+H]^+$ 227.

EXEMPLO 167C ETIL 3-AZATRICICLO[5,2,1,0^{2,6}]DECA-2(6),4-DIENO-4-CARBOXILATO 167C**CARBOXILATO 167C**

[00461] A uma solução de **167b** (5,0 g, 22 mmol) em DMSO (30 ml) adicionou-se NaN_3 (2,2 g, 33 mmol). A mistura foi aquecida a 105°C durante 6 horas. Adicionou-se água (13 ml) à mistura de reação após resfriamento até a temperatura ambiente e a mistura resultante foi extraída com cloreto de metileno (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **167c** como um sólido marrom (2,7 g, 60%). MS: $[M+H]^+$ 206. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 ETIL 3-(CIANOMETIL)-3-AZATRICICLO[5,2,1,0^{2,6}]DECA-2(6),4-**DIENE-4-CARBOXILATO 167D**

[00462] Em uma solução de **167c** (3,0 g, 14,6 mmol) em DMF anidroso (30 ml) adicionou-se NaH (880 mg, 22 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. 2-Bromoacetonitrila (3,5 g, 29,3 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi aquecida a 65°C durante 1 hora. Em seguida, a mesma foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Após a reação, adicionou-se água (30 ml) e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (200 ml × 3). A fase orgânica combinada foi evaporada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **167d** como um sólido marrom (2,6 g, 72%). MS: [M+H]⁺ 245.

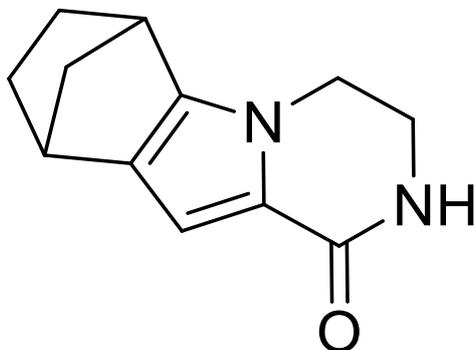
EXEMPLO 167E ETIL 3-(2-AMINOETIL)-3-AZATRICICLO[5,2,1,0^{2,6}]DECA-2(6),4-**DIENO-4-CARBOXILATO 167E**

[00463] Um suspensão de **167d** (4,0 g, 16 mmol) e Raney Ni (400 mg) em metanol (60 ml) foi hidrogenada em um aparelho Parr a 50 psi de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **167e** como um sólido amarelo (2,0 g, 50%).

MS: [M+H]⁺ 249.

EXEMPLO 167F 3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-

DIEN-7-ONA 167F



[00464] Em uma solução de **167e** (1,8 g, 7,2 mmol) em etanol (40 ml) adicionou-se metóxido de sódio (2,5 g, 36 mmol). A mistura foi aquecida a 65°C durante 12 horas. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir o racemato como um sólido marrom (800 mg, 53%), sendo que a resolução quiral deste produziu **167f** e **170a**. MS: [M+H]⁺ 203.

EXEMPLO 167G 4-CLORO-2-[(1S,11R)-7-OXO-3,6-

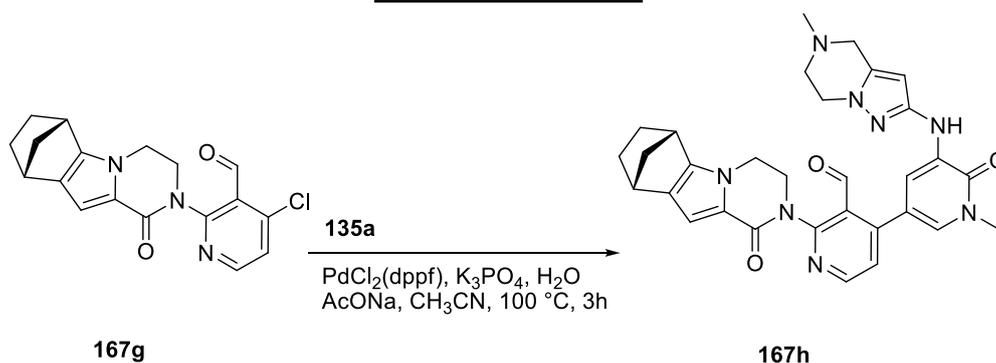
DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-

CARBALDEÍDO 167G

[00465] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (30 ml), **167f** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (1,30 g, 6,0 mmol), e acetato de potássio (390 mg, 4,0 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (180 mg, 0,20 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 10 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e água (30 ml). A camada

aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **167g** (391 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 342,2.

EXEMPLO 167H **4-[1-METIL-5-({5-METIL-4H,5H,6H,7H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-[(1S,11R)-7-OXO-3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 167H**



[00466] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **167g** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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 mmol), acetato de sódio (72 mg, 0,88 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 0,88 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob N_2 durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **167h** (132 mg, 53%) como um sólido marrom. MS-ESI: $[M+H]^+$ 565,3.

EXEMPLO 167 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-6,9-METANOPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA
167

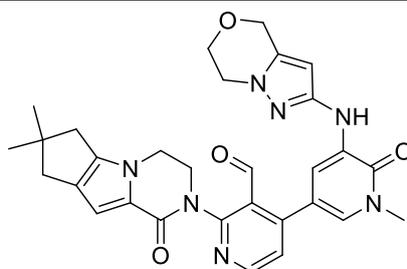
[00467] Uma solução de **167h** (120 mg, 0,21 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se NaBH₄ (24 mg, 0,63 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h. A reação foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **167** (98 mg, 83%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 567,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-DIHDRO-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**

[00468] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com a mistura de 5-bromo-3-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **129c** (1,3 g, 4,0 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,03 g, 8,0 mmol), PdCl₂(dppf) (439 mg, 0,60 mmol), acetato de potássio (784 mg, 8,0 mmol), e 1,4-dioxano (60 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida até refluxo durante 15 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente ao término da reação e filtrada. O sólido foi lavado com acetato de etila (100 ml). O filtrado combinado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para

produzir **168a** (446 mg, 30%). MS: [M+H]⁺ 373.

EXEMPLO 168B **4-(1-METIL-5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL)NICOTINALDEÍDO 168B**



168b

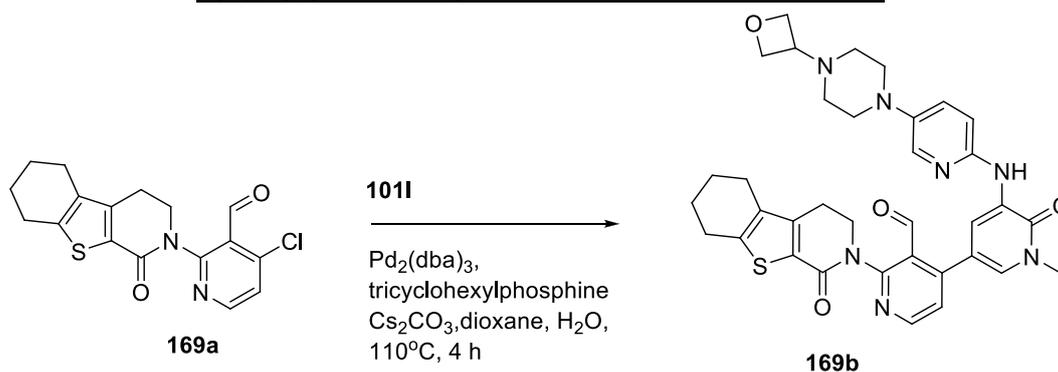
[00469] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (200 mg, 0,58 mmol), **168a** (433 mg, 1,16 mmol), PdCl₂(dppf) (48 mg, 0,052 mmol), K₃PO₄ (246 mg, 1,16 mmol), acetato de sódio (96 mg, 1,16 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **168b** (250 mg, 78%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 554,6.

EXEMPLO 168 **2-[5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 168**

[00470] A uma suspensão de **168b** (200 mg, 0,36 mmol) a 0°C em metanol (10 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (42 mg, 1,1 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e arrefecida com água (2 ml). Em

seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **168** (53 mg, 21 %) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,6. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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^{2,7}] TRIDECA-1(9),2(7)-DIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 169A**



[00471] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1276 mg, 5,80 mmol), 8-tia-5-azatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7)-dien-6-ona **105e** (600 mg, 2,90 mmol), CuI (551 mg, 2,90 mmol), K₂CO₃ (800 mg, 5,80 mmol), 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (696 mg, 2,90 mmol), e dioxano (20 ml). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante durante 10 minutos, a mistura foi agitada a 95°C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. Ao resíduo adicionou-se água (20 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **169a** (171 mg, 17%). LCMS-ESI: [M+H]⁺ 347.

EXEMPLO 169B **4-[1-METIL-5-({5-[4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-5-AZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7)-DIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 169B**

[00472] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **169a** (150 mg, 0,43 mmol), 3-(5-(2-etil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **101I** (200 mg, 0,43 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,040 mmol), tricicloexil fosfina (120 mg, 0,43 mmol), Cs₂CO₃ (281 mg, 0,86 mmol), dioxano (10 ml), e água (0,1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **169b** como um sólido amarelo (45 mg, 16%). LCMS-ESI: [M+H]⁺ 652.

EXEMPLO 169 **2-{3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-[5-(4-OXETAN-3-IL-PIPERAZIN-1-IL)-PIRIDIN-2-ILAMINO]-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL}-3,4,5,6,7,8-HEXAIDRO-2H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-C]PIRIDIN-1-ONA 169**

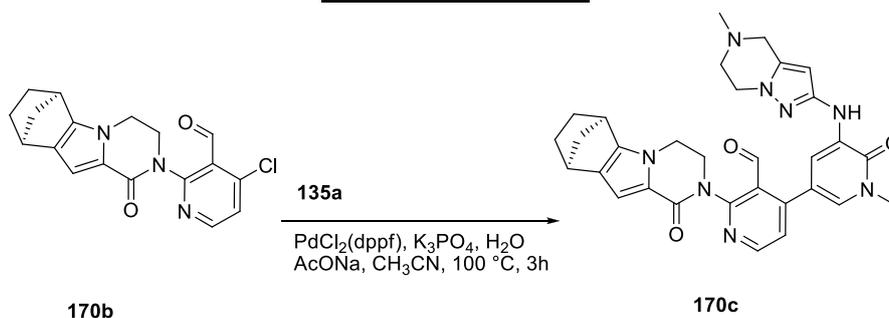
[00473] Uma mistura de **169b** (45 mg, 0,070 mmol), NaBH₄ (8 mg, 0,21) e metanol (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi arrefecida com água (5 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **169** (14 mg, 30%). LCMS-ESI: [M+H]⁺ 654. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 170B

[00474] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (30 ml), (1S,11R)-3,6-diazatetraciclo[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-7-ona **170a** (400 mg, 2,0 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (1,30 g, 6,0 mmol), e acetato de potássio (390 mg, 4,0 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, Xantphos (110 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (180 mg, 0,20 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 10 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **170b** (405 mg, 59%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 342,2.

EXEMPLO 170C **4-[1-METIL-5-((5-METIL-4H,5H,6H,7H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-[(1R,11S)-7-OXO-3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 170C**



[00475] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **170b** (150 mg, 0,44 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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 mmol), acetato de sódio (72 mg, 0,88 mmol), K_3PO_4 (234 mg, 0,88 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (36 mg, 0,044 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura de reação durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C durante 3 horas. A mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **170c** (146 mg, 52%) como um sólido marrom. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565,3.

EXEMPLO 170 **2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-6,9-METANOPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA**

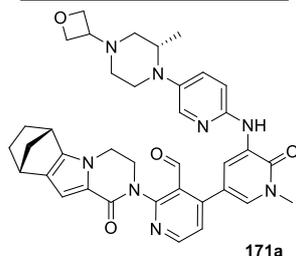
170

[00476] Uma solução de **170c** (122 mg, 0,22 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se NaBH_4 (24 mg, 0,64 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h. A reação foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir o composto

título (98 mg, 75%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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-DIHIROPIDRIDIN-3-IL]-2-[(1S,11R)-7-OXO-3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-**

CARBALDEÍDO 171A



[00477] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetonitrila (30 ml), 4-cloro-2-[(1S,11R)-7-oxo-3,6-diazatetraciclo[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldeído **167g** (170 mg, 0,50 mmol), (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** (336 mg, 0,70 mmol), água (3 ml), e acetato de potássio (147 mg, 1,5 mmol). Após borbulhar argônio através da suspensão durante 30 minutos, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (408 mg, 0,05 mmol) foi adicionado. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 80°C durante 3 h. Em seguida, o mesmo foi resfriado até a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 100 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para

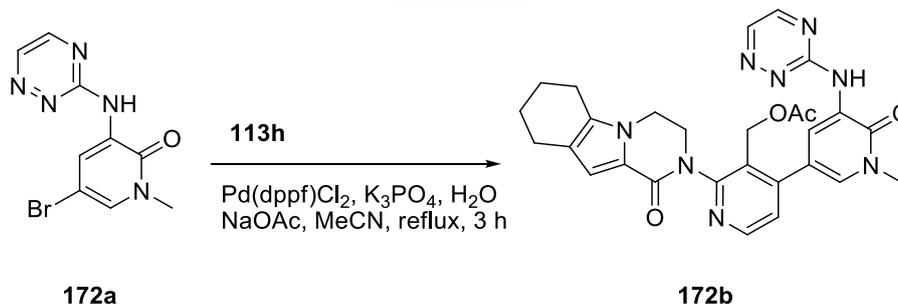
produzir **171a** (95 mg, 29 %) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 661,3.

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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-6,9-METANOPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 171

[00478] A uma solução de **171a** (90 mg, 0,136 mmol) em metanol (10 ml) adicionou-se NaBH_4 (26 mg, 0,7 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. A mesma foi arrefecida com água (30 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido residual foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **171** (35 mg, 31,5 %) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 663,3. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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



[00479] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500

ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (100 ml), 1,2,4-triazin-3-amina (1,5 g, 15,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,2 g, 15,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 1,56 mmol), XantPhos (1,8 g, 3,12 mmol), e carbonato de céσιο (10 g, 31,2 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 90°C durante 2,5 h. Após esse momento, a reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **172a** como um sólido amarelo (1,76 g, 40%). MS-ESI: [M+H]⁺ 282.

EXEMPLO 172B ACETATO DE (4-(5-(1,2,4-TRIAZIN-3-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 172B

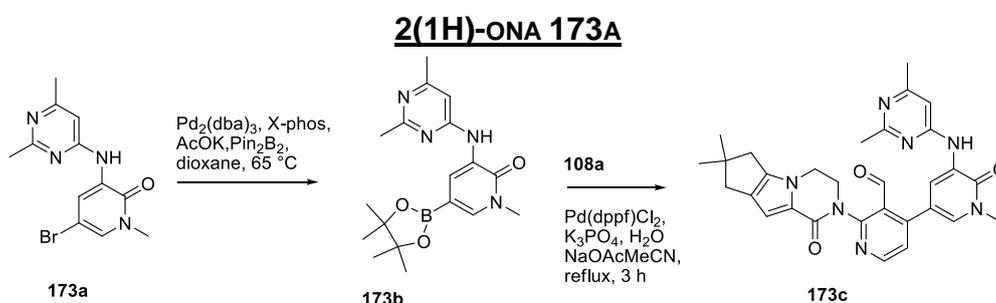
[00480] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **172a** (200 mg, 0,71 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (272 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0,071 mmol), acetato de sódio (193 mg, 1,42 mmol), K₃PO₄ (321 mg, 1,42 mmol), água (0,5 ml) e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C durante 3 h. Após esse momento, a reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **172b** como um sólido amarelo (380 mg, 99 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 541,2.

EXEMPLO 172 2-(4-(5-(1,2,4-TRIAZIN-3-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 172

[00481] Uma mistura de **172b** (350 mg, 0,65 mmol) e hidróxido de lítio (273 mg, 6,5 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 5 ml) e água (0,5 ml) foi agitada a 36°C durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida e o resíduo resultante foi lavado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **172** (90 mg, 28%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 499,2. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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-**



[00482] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (150 ml), 2,6-dimetilpirimidin-4-amina (2,5 g, 20,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,4 g, 20,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,86 mg, 2,03 mmol), XantPhos (2,3 g, 4,06 mmol), e carbonato de céσιο (13,2 g, 40,6 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a $90^\circ C$ durante 2,5 h. Após esse momento, a reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **173a** como um sólido amarelo (4,4 g, 40%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 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**

[00483] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **173a** (1,5 g, 4,9 mmol), Pin_2B_2 (6,2 g, 24,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (449 mg, 0,49 mmol), X-phos (467 mg, 0,98 mmol), acetato de potássio (1,4 g, 14,7

mmol), e dioxano (60 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 16 h. A reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **173b** como um sólido cinza claro (1,2 g, 72%). MS-ESI: [M+H]⁺ 357,2.

EXEMPLO 173C 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO

[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(2,6-DIMETILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 173C

[00484] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **173b** (250 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0,071 mmol), acetato de sódio (19 mg, 1,4 mmol), K₃PO₄ (316 mg, 1,4 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Após esse momento, a reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila para produzir **173c** como um sólido marrom (300 mg, 80%). MS-ESI: [M+H]⁺ 538,3.

EXEMPLO 173 2-[5-(2,6-DIMETIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-3'-HIDROXIMETIL-1-

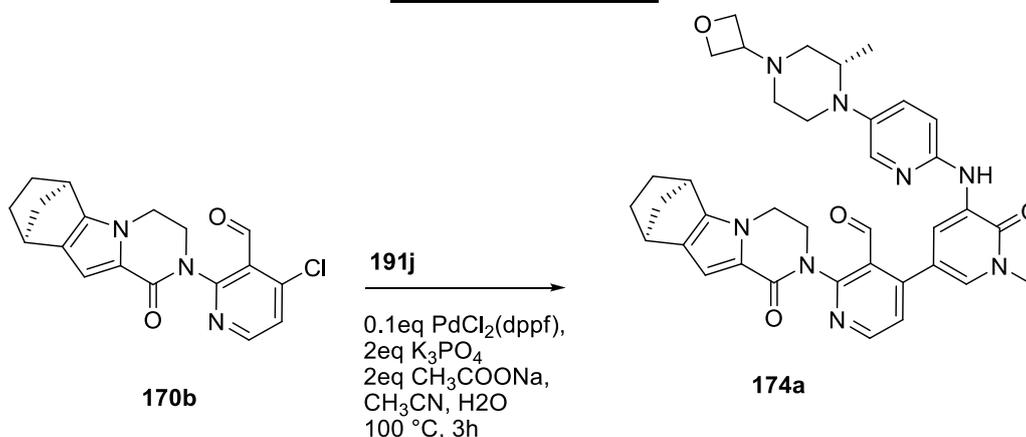
METIL-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 173

[00485] A 0°C, a uma solução de **173c** (290 mg, 0,54 mmol) em metanol (5 ml) adicionou-se boridreto de sódio (62 mg, 1,62 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e arrefecida com água (1 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **173** como um sólido branco (50 mg, 17 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 540,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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, sobreposto, 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-[(1R,11S)-7-OXO-3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-6-IL]PIRIDINA-3-

CARBALDEÍDO 174A

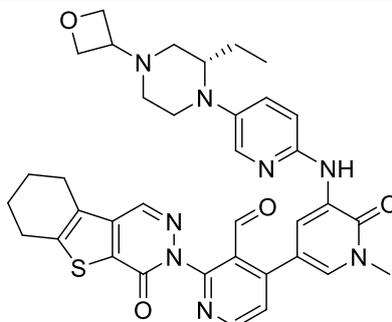


[00486] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com 4-cloro-2-[(1R,11S)-7-oxo-3,6-diazatetracyclo[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]tetradeca-2(10),8-dien-6-il]piridina-3-carbaldeído **170b** (200 mg, 0,59 mmol), 1-metil-3-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (400 mg, 0,88 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄ triidrato (300 mg, 1,20 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **174a** como um sólido vermelho (170 mg, 44%). MS-ESI: [M+H]⁺ 661,3.

EXEMPLO 174 (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-DIHIPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-IL]-3,6-DIAZATETRACICLO[9,2,1,0^{2,10},0^{3,8}]TETRADECA-2(10),8-DIEN-7-ONA 174

[00487] Uma mistura de **174a** (150 mg, 0,23 mmol), NaBH₄ (34 mg, 0,90), e metanol (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi arrefecida com água (30 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **174** (42 mg, 28%). MS-ESI: [M+H]⁺ 663,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 175A



175a

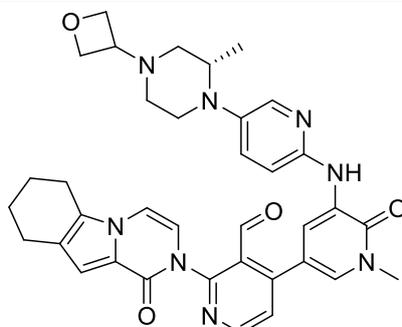
[00488] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (150 mg, 0,43 mmol), 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 mmol), PdCl₂(dppf) (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ triidrato (202 mg, 0,86 mmol), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **175a** como um sólido amarelo (108 mg, 37%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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']BIPYRIDINIL-2'-IL}-6,7,8,9-TETRAHIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 175

[00489] Uma mistura de **175a** (200 mg, 0,16 mmol), NaBH₄ (18 mg, 0,48), e metanol (8 ml) foi agitada a 25°C durante 1 h. Em seguida, a mistura de reação foi arrefecida com água (10 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **175** (55 mg, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 681. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 176A



176a

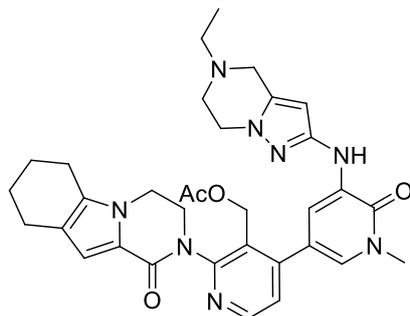
[00490] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **121a** (180 mg, 0,55 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **191j** (397 mg, 0,82 mmol), PdCl₂(dppf) (45 mg, 0,06 mmol), K₃PO₄ triidrato (286 mg, 1,10 mmol), acetato de sódio (90 mg, 1,10 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **176a** como um sólido vermelho (228 mg, 64%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 176

[00491] Uma mistura de **176a** (200 mg, 0,31 mmol), NaBH₄ (47 mg, 1,20), e metanol (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação foi, então, arrefecida com água (10 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o

resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **176** (42 mg, 28%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 649,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 177A



177a

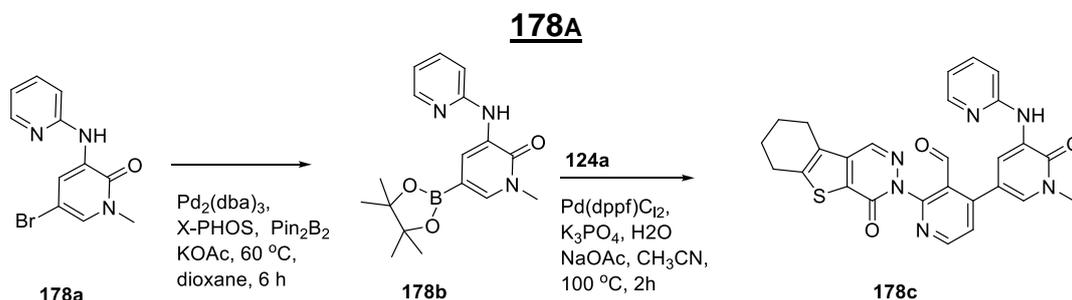
[00492] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-3-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **208c** (300 mg, 0,85 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (1,21 g, 3,16 mmol), PdCl₂(dppf) (35 mg, 0,043 mmol), K₃PO₄ (361 mg, 1,70 mmol), acetato de sódio (140 mg, 1,70 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de

gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **177a** (365 mg, 60%) como óleo marrom. MS-ESI: $[M+H]^+$ 611.

EXEMPLO 177 **2-(4-(5-(5-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA** **177**

[00493] A uma solução de **177a** (300 mg, 0,49 mmol) em propan-2-ol (4 ml), tetrahidrofurano (4 ml), e água (1 ml) adicionou-se hidróxido de lítio (35 mg, 1,47 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mesma foi evaporada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **177** (79 mg, 28 %) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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**



[00494] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (60 ml), 5-bromo-2-nitropiridina (8,0 g, 31,8 mmol), piridin-2-amina (1,0 g, 10,6 mmol), e carbonato de céσιο (7,0 g, 21,2 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos,

XantPhos (616 mg, 1,0 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (973 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 100°C durante 12 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 150 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **178a** (1,5 g, 51%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 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**

[00495] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **178a** (1,06 g, 3,8 mmol), Pin₂B₂ (4,8 g, 19,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (348 mg, 0,38 mmol), X-Phos (350 mg, 0,76 mmol), acetato de potássio (1,12 g, 11,40 mmol), e dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 60°C durante 6 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **178b** como um sólido amarelo (1,2 g, 96%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 178C**

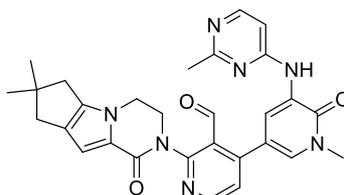
[00496] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado

com **178b** (131 mg, 0,40 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **178c** como um sólido amarelo (180 mg, 88%). MS-ESI: [M+H]⁺ 511,2.

EXEMPLO 178 3-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL]-6,7,8,9-TETRAHIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 178

[00497] A uma solução de **178c** (179 mg, 0,35 mmol) em metanol (6 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (39 mg, 1,05 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e arrefecida com água (1,0 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **178** (100 mg, 56 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 513,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 (bs, 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL)NICOTINALDEÍDO 179A



179a

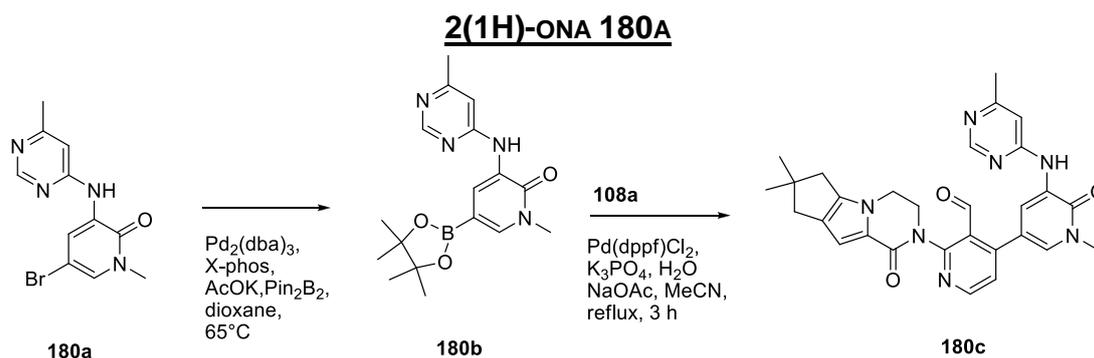
[00498] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 1-metil-3-(2-metilpirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **213b** (510 mg, 1,5 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (343 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), acetato de sódio (272 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (40 mg, 0,044 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **179a** (300 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 524.

EXEMPLO 179 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-(2-METIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 179

[00499] A uma solução de **179a** (262 mg, 0,50 mmol) em metanol/diclorometano(10/10 ml) adicionou-se NaBH₄ (57 mg, 1,5 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. EM seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 ml) e diclorometano (20 ml). A fase aquosa foi separada e extraída com

diclorometano (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido residual foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **179** (180 mg, 69%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 526. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-



[00500] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 6-metilpirimidin-4-amina (800 mg, 2,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (694 mg, 2,6 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (238 mg, 0,26 mmol), XantPhos (300 mg, 0,52 mmol), Cs₂CO₃ (1,7 g, 5,2 mmol), e 1,4-dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 2,5 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **180a** como um sólido amarelo (800 mg, 36%). MS-ESI: [M+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

[00501] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **180a** (1,0 g, 3,4 mmol), Pin_2B_2 (4,3 g, 17 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (312 mg, 0,34 mmol), X-phos (324 mg, 0,68 mmol), acetato de potássio (666 mg, 6,8 mmol), e dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 14 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila (80 ml) para produzir **180b** como um sólido amarelo (600 mg, 50%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,2.

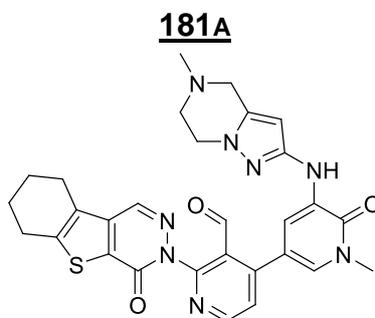
EXEMPLO 180C 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO [6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(6-METILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 180C

[00502] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **180b** (239 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (239 mg, 0,70 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (57 mg, 0,070 mmol), acetato de sódio (115 mg, 1,4 mmol), K_3PO_4 (320 mg, 1,4 mmol), água (5 ml), e acetonitrila (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Após esse momento, a reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **180c** como um sólido amarelo (170 mg, 47%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,2.

EXEMPLO 180 **2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-(6-METIL-PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 180**

[00503] A 0°C, a uma solução de **180c** com água (1 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **180** (47 mg, 32 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 526,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**



181a

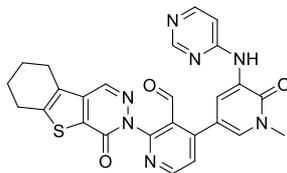
[00504] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (210 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (346 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (270 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio triidrato (180

mg, 1,2 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (40 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **181a** (300 mg, 88%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 569,3.

EXEMPLO 181 3-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDRO-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHI-DRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-6,7,8,9-TETRAHIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 181

[00505] Uma mistura de **181a** (300 mg, 0,50 mmol) e NaBH₄ (60 mg, 1,5 mmol) em metanol (20 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **181** (100 mg, 35%). MS-ESI: [M+H]⁺ 571,2. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) 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-DIHI-DROPIRIDIN-3-IL}-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIE-N-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 182A



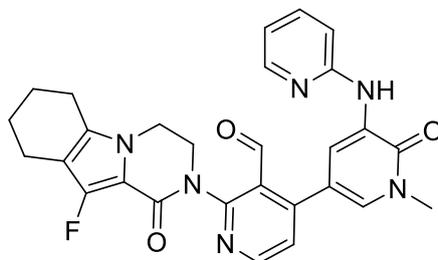
182a

[00506] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), 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 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,10 mmol), acetato de sódio (162 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), e acetonitrila/água (20/1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **182a** como um sólido amarelo (156 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 512,1.

EXEMPLO 182 **3-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHI-DRO-[3,4']BIPYRIDINIL-2'-IL]-6,7,8,9-TETRAHIDRO-3H-BENZO[4,5]TIENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 182**

[00507] Em temperatura ambiente, a uma solução de **182a** (140 mg, 0,27 mmol) em metanol (5 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (31 mg, 0,82 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 20 minutos e arrefecida com água (1 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **182** como um sólido branco (60 mg, 43%). MS-ESI: [M+H]⁺ 514,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 183A



183a

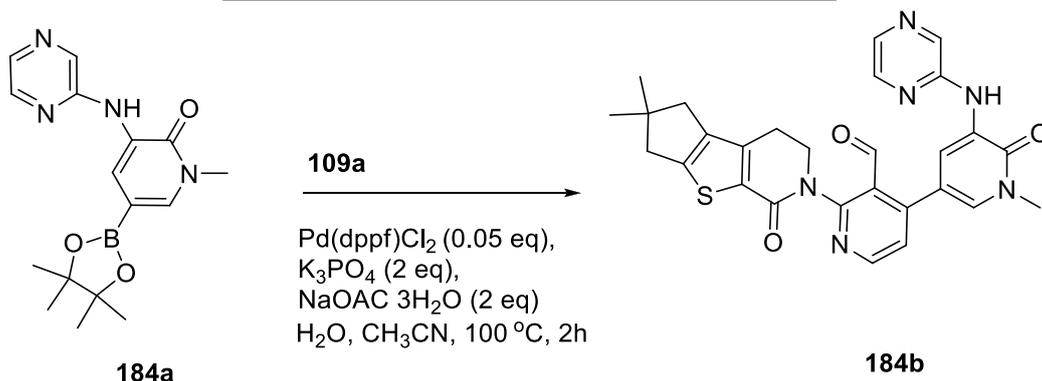
[00508] Um frasco de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (297 mg, 0,57 mmol), 1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **178b** (186 mg, 0,57 mmol), acetato de sódio (90 mg, 1,1 mmol), K₃PO₄ (234 mg, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,057 mmol), acetonitrila (25 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **183a** (178 mg, 61%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 513,3.

EXEMPLO 183 10-FLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 183

[00509] Uma mistura de **183a** (160 mg, 0,31 mmol) e NaBH₄ (59 mg, 1,55 mmol) em metanol (20 ml) foi agitada a 20°C durante 2 h. Em

seguida, a reação foi arrefecida com água e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **183** (42 mg, 26%) como um sólido branco-sujo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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**



[00510] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (600 mg, 2,1 mmol), Pin₂B₂ (2540 mg, 10 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,11 mmol), X-phos (100 mg, 0,25 mmol), acetato de potássio (600 mg, 6,1 mmol), e dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 15 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado por éter de petróleo para produzir **184a** como um sólido amarelo (700 mg,

90%). MS-ESI: [M+H]⁺ 329,4.

EXEMPLO 184B 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-6-OXO-5-[(PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 184B

[00511] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (100 mg, 0,30 mmol), **184a** (170 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (130 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio triidrato (85 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (6 gotas). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 de diclorometano/metanol para produzir **184b** (80 mg, 54%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 527,2.

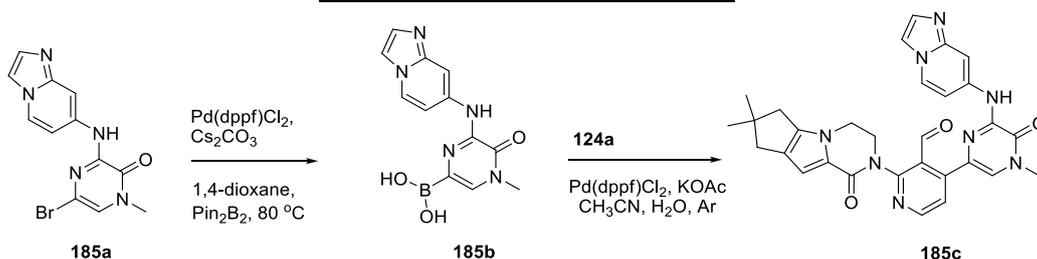
EXEMPLO 184 6-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIIDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL]-2,2-DIMETIL-2,3,5,6-TETRAHIIDRO-1H,4H-8-TIA-6-AZA-CICLOPENTA[A]INDEN-7-ONA 184

[00512] Uma mistura de **184b** (80 mg, 0,15 mmol) e NaBH₄ (18 mg, 0,45 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **184** (24 mg, 35%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 529,3. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) δ 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



[00513] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs₂CO₃ (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,50 mmol), e 1, 4-dioxano (30 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou pouco material de partida restante. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com diclorometano (60 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (60/1 a 30/1) para produzir **185a** (700 mg, 44%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 320.

EXEMPLO 185B ÁCIDO 6-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-7-ILAMINO)-4-METIL-5-OXO-

4,5-DIHDROPIRAZIN-2-ILBORÔNICO 185B

[00514] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com

um condensador de refluxo foi carregado com **185a** (638 mg, 1,99 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (Pin₂B₂, 2,54 mg, 10 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (163 mg, 0,18 mmol), Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,98 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com éter de petróleo (150 ml) e acetato de etila (15 ml). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. O sólido foi coletado por filtração e adicionalmente purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (60/1 a 15/1) para produzir **185b** (400 mg, 70 %) como um sólido branco-sujo. MS-ESI: [M+H]⁺ 286.

EXEMPLO 185C **2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(6-{IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-7-ILAMINO}-4-METIL-5-OXOPIRAZIN-2-IL)PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 185C**

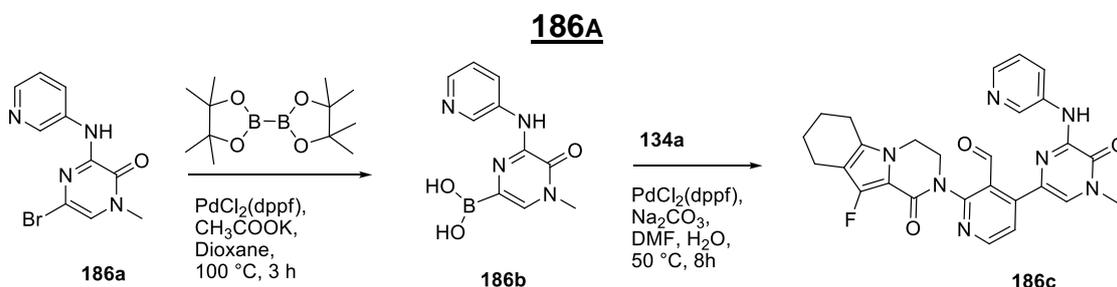
[00515] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **185b** (400 mg, 1,40 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (192 mg, 0,56 mmol), acetato de potássio (220 mg, 2,24 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão durante 30 minutos, 1,1'-bis(difenilfosfino)Ferrocenodichloropaládio(II) (49 mg, 0,054 mmol) foi adicionado. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 80°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 20 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1 a 10:1) para produzir **185c** (90 mg, 29%) como um

sólido amarelo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 549.

EXEMPLO 185 2-{3-HIDROXIMETIL-4-[6-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-7-ILAMINO)-4-METIL-5-OXO-4,5-DIHDRO-PIRAZIN-2-IL]-PIRIDIN-2-IL}-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 185

[00516] A uma solução de **185c** (80 mg, 0,146 mmol) em metanol (5 ml) adicionou-se NaBH_4 (34 mg, 0,90 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura de reação foi arrefecida com água (3 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **185** (49 mg, 61%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 551. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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



[00517] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com piridin-3-amina (940 mg, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (5,4 g, 20 mmol), *i*-propanol (50 ml), e di-*i*-propiletilamina (10 ml). A

mistura foi aquecida em refluxo durante 5 h. Após o término da reação, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **186a** (1,4 g, 50%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 281,6.

EXEMPLO 186B **ÁCIDO 4-METIL-5-OXO-6-(PIRIDIN-3-ILAMINO)-4,5-DIHIDROPIRAZIN-2-ILBORÔNICO 186B**

[00518] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **186a** (800 mg, 2,86 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,18 g, 8,57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (204 mg, 0,28 mmol), acetato de potássio (560 mg, 5,71 mmol), e dioxano (60 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi agitada a 100°C durante 3 h sob nitrogênio. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido residual foi lavado com éter de petróleo (2 x 30 ml) para produzir **186b** (406 mg, 58%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 247,3.

EXEMPLO 186C **2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(4-METIL-5-OXO-6-(PIRIDIN-3-ILAMINO)-4,5-DIHIDROPIRAZIN-2-IL)NICOTINALDEÍDO 186C**

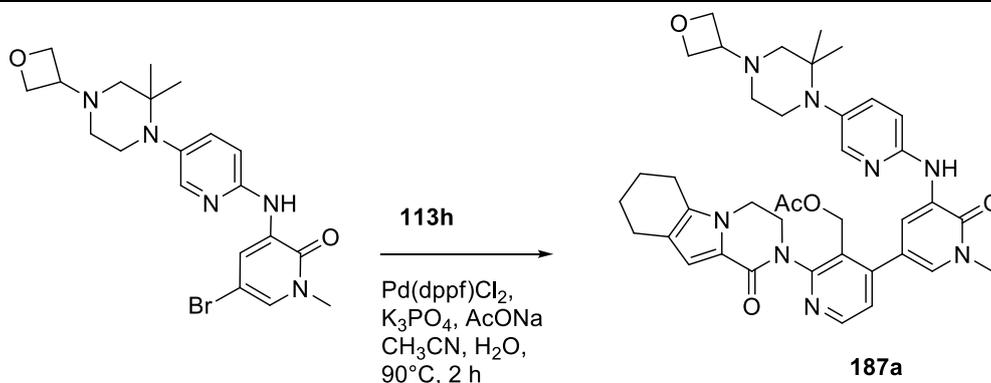
[00519] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **186b** (127 mg, 0,52 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (180 mg, 0,52 mmol), Na₂CO₃ (110 mg, 1,04 mmol), PdCl₂(dppf) (38 mg, 0,052 mmol), DMF (12 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 50°C durante 8 horas sob nitrogênio. Em seguida, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **186c** (132 mg, 49%) como um sólido marrom. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3.

EXEMPLO 186 **10-FLUORO-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(4-METIL-5-OXO-6-(PIRIDIN-3-ILAMINO)-4,5-DIHIIDROPIRAZIN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 186**

[00520] A uma solução de **186c** (118 mg, 0,23 mmol) em metanol (15 ml) adicionou-se NaBH₄ (27 mg, 0,70 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h. A reação foi arrefecida com água e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **186** (33 mg, 28%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 516,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 187A**



[00521] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metil **113i** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K₃PO₄ (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato de sódio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (0,1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 90°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/etanol para produzir **187a** (100 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-3-

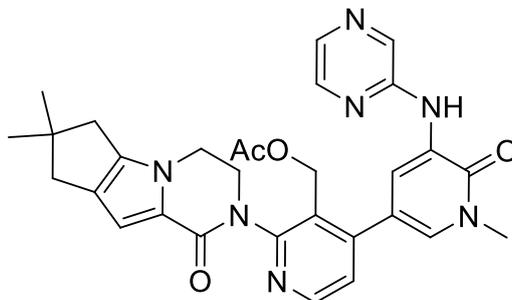
(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA

187

[00522] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **187a** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de lítio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) e água (2 ml). A mistura foi agitada a 30°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **187** como um sólido branco (43 mg, 46%). MS-ESI: [M+H]⁺ 665,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (brs, 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-6-OXO-5-[(PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 188A



188a

[00523] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **162a** (210 mg, 0,70 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (560 mg, 1,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 0,035 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,4 mmol), acetato de sódio triidrato (210 mg, 1,4 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (6 gotas). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 de diclorometano/metanol para produzir **188a** (150 mg, 40%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 554,2.

EXEMPLO 188 2-[3'-HIDROXIMETIL-1-METIL-6-OXO-5-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIIDRO-[3,4']BIPIRIDINIL-2'-IL]-7,7-DIMETIL-3,4,7,8-TETRAHIIDRO-2H,6H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 188

[00524] Uma mistura de **188a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de lítio (103 mg, 2,7 mmol) em *i*-propanol /THF (5:3, 8 ml) e água (2 ml) foi

agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 20 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **188** (40 mg, 35%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. 1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) 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, sobreposto, 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 **TERC-BUTIL 4-(PIRAZIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 189A**

[00525] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com DMSO (250 ml), *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (15,8 g, 85,0 mmol), 2-cloropirazina (9,7 g, 85,0 mmol), e Cs_2CO_3 (55,3 g, 170 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C durante 3 dias. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **189a** (13,3 g, 60 %) como um sólido amarelo. MS: $[M+H]^+$ 265,3

EXEMPLO 189B **TERC-BUTIL 4-(5-BROMOPIRAZIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 189B**

[00526] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetonitrila (150 ml), **189a** (3,0 g, 8,8 mmol), e N-bromosuccinimida (1,56 g, 8,8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com

10:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **189b** como um sólido amarelo (2,85 g, 73,4 %). MS: $[M+H]^+$ 343,3. 1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 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 **TERC-BUTIL 4-(5-(DIFENILMETILENEAMINO)PIRAZIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 189C**

[00527] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **189b** (3,3 g, 9,6 mmol), difenilmetanimina (1,74 g, 9,6 mmol), diacetato de paládio (440 mg, 0,48 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (598 mg, 0,96 mmol), Cs_2CO_3 (6,2 g, 19,2 mmol), e 1,4-dioxano (80 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 115°C durante 64 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **189c** como um sólido amarelo (3,2 g, 75 %). MS: $[M+H]^+$ 444,2.

EXEMPLO 189D **TERC-BUTIL 4-(5-AMINOPIRAZIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 189D**

[00528] A uma solução de **189c** (2,5 g, 5,6 mmol) em metanol (25 ml) adicionou-se acetato de sódio (0,56 g, 6,8 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (0,7 g, 10 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 15:1 diclorometano/metanol para produzir **189d** (1,3 g, 71%). MS: $[M+H]^+$ 280,3.

EXEMPLO 189E **TERC-BUTIL 4-(5-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 189E**

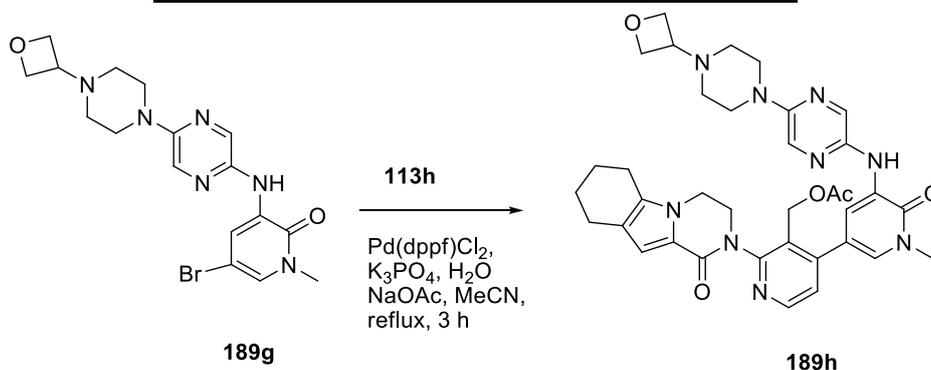
[00529] Uma mistura de **189d** (1,1 g, 3,94 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 3,94 mmol), diacetato de paládio (45 mg, 0,20

mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (245 mg, 0,39 mmol), e Cs₂CO₃ (2,6 g, 7,9 mmol) em 1,4-dioxano (150 ml) foi aquecida a 120°C durante 2 horas. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **189e** (900 mg, 54%). MS: [M+H]⁺ 465,1.

EXEMPLO 189F 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 189F

[00530] Uma mistura de **189e** (1,0 g, 2,2 mmol) e 4,0 M HCl/dioxano (60 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto bruto **189f** como um sólido amarelo (760 mg, 98%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 395,1.

EXEMPLO 189G 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 189G



[00531] Uma mistura de **189f** (740 mg, 2,0 mmol), oxetan-3-ona (288 mg, 4,0 mmol), NaBH₃CN (315 mg, 5,0 mmol), e cloreto de zinco (680 mg, 5,0 mmol) em metanol (60 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano três vezes. O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto **189g** como um sólido amarelo (660 mg, 78%), que foi usado na próxima etapa sem

purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 189H

[00532] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **189g** (180 mg, 0,43 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (165 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmol), K₃PO₄ (194 mg, 0,86 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Após esse momento a reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **189h** como um sólido amarelo (100 mg, 34%). MS-ESI: [M+H]⁺ 680,3.

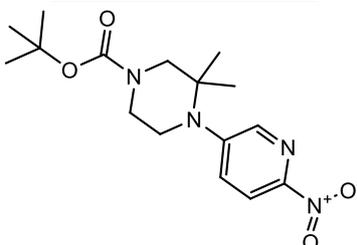
EXEMPLO 189 2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 189

[00533] Em temperatura ambiente, a uma solução de **189h** (90 mg, 0,13 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 5 ml) e água (0,5 ml) adicionou-se hidróxido de lítio (126 mg, 2,9 mmol). A mistura de reação foi agitada a 35°C durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **189** (60 mg, 71%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 638,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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 TERC-BUTIL 3,3-DIMETIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 190A



[00534] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-2-nitropiridina (5,6 g, 28,0 mmol), *terc*-butil 3,3-dimetil-4-piperazina-1-carboxilato (3,0 g, 14,0 mmol), carbonato de césio (9,1 g, 28 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante durante 30 minutos, Binap (870 mg, 1,4 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (1,2 g, 1,4 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e agitada a 120°C durante 24 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado foi particionado entre acetato de etila (200 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 × 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 ml) e secas com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **190a** (1,27 g, 27%). LCMS: [M+H]⁺ 337,2.

EXEMPLO 190B TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3,3-DIMETILPIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 190B

[00535] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com *terc*-butil 3,3-dimetil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato **190a** (1100 mg, 3,2 mmol), paládio a 10% em carbono (10% úmido,

110 mg), e metanol (20 ml). Em seguida, o mesmo foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado em temperatura ambiente durante 5 h. O hidrogênio foi evacuado e nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de agente de carga de terra diatomácea (CELITE®, Imerys Minerals California, Inc.) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **190b** (950 mg, 94%). LCMS: [M+H]⁺ 307,3.

EXEMPLO 190C TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO) PIRIDIN-3-IL)-3,3-DIMETILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO
190c

[00536] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com *tert*-butil 4-(6-aminopiridin -3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato **190b** (950 mg, 3,1 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1240 mg, 4,6 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), e carbonato de céσιο (2015 mg, 6,2 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante durante 5 minutos, Xantphos (179 mg, 0,31 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (283 mg, 0,31 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida em refluxo durante 10 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e água (10 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 4:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **190c** (1,21 g, 79%). LCMS: [M+H]⁺ 492,1.

EXEMPLO 190D 5-BROMO-3-(5-(2,2-DIMETILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA **190D**

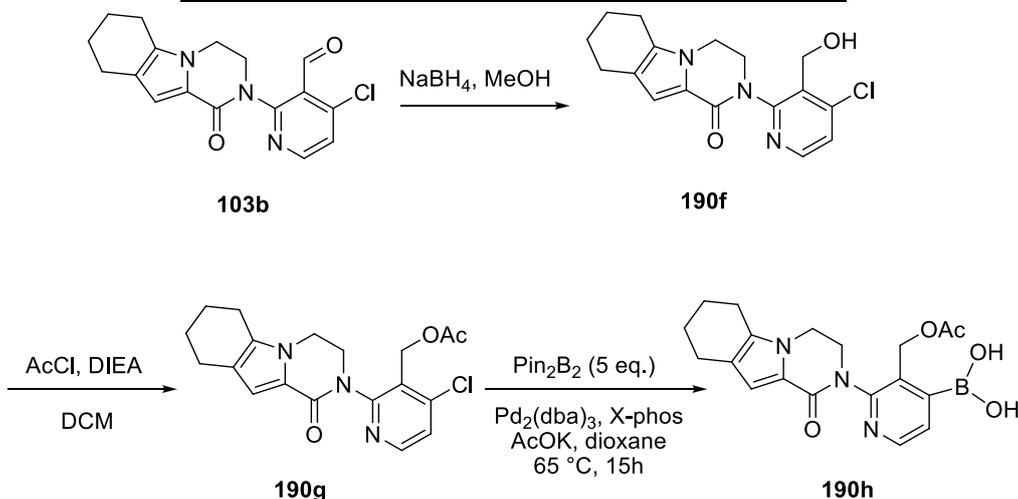
[00537] A uma solução de *tert*-butil 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) piridin-3-il)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato **190c**

(1,19 g, 1,9 mmol) em diclorometano (20 ml) adicionou-se 3M HCl em éter de dietila (15 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **190d** (900 mg, 95%). LCMS: $[M+H]^+$ 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**

[00538] 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 mmol), oxetan-3-ona (497 mg, 6,9 mmol), NaBH_3CN (435 mg, 6,9 mmol), e cloreto de zinco (311 mg, 2,3 mmol) em metanol (30 ml) foi agitada a 50°C durante 4 horas. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se água (10 ml) ao resíduo e a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **190e** (800 mg, 78%). LCMS: $[M+H]^+$ 448,1. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 190F**



[00539] A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-

hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-nicotinaldeído **103b** (1,0 g, 3,0 mmol) em metanol (30 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmol) a 10°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e arrefecida com água (10 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 ml). A mistura foi lavada com água (10 ml), seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para produzir **190f** como um sólido amarelo (900 mg, 90%). MS-ESI: [M+H]⁺ 332.

EXEMPLO 190G ACETATO DE (4-CLORO-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO [1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDINA-3-IL)METIL 190G

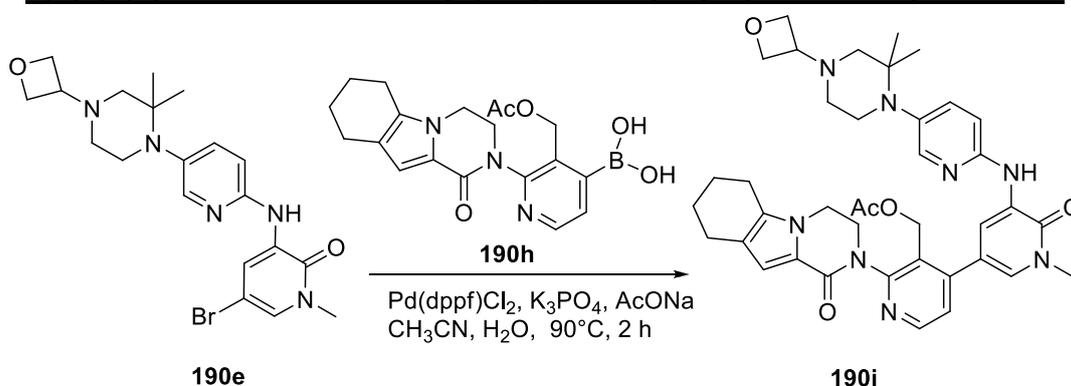
[00540] A uma mistura de 2-(4-cloro-3-(hidroximetil)piridin-2-il)-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona **190f** (900 mg, 2,7 mol) e trietilamina (900 mg, 9,0 mol) em diclorometano (25 ml) adicionou-se por gotejamento cloreto de acetila (600 mg, 6,0 mol) enquanto agitada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano para produzir **190g** como um sólido branco (950 mg, 94%). MS-ESI: [M+H]⁺ 374.

EXEMPLO 190H ACETATO DE (4-CLORO-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 190H

[00541] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidro-pirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metil **190g** (950 mg, 2,5 mmol), Pin₂B₂(4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 2,0 eq., 5 mmol), Pd₂(dba)₃ (230 mg, 0,1 eq., 0,25 mmol), X-phos (232 mg, 0,2 eq., 0,50 mmol), acetato de potássio (735 mg, 3 eq., 7,5 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 15

h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **190h** como um sólido amarelo (950 mg, 87%). MS-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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 190i



[00542] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), acetato de (2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metil **190h** (345 mg, 2 eq., 0,90 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,1 eq., 0,045 mmol), K₃PO₄ (191 mg, 2 eq., 0,90 mmol), acetato de sódio (74 mg, 2,0 eq., 0,90 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (0,1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 90°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/etanol para produzir **190i** (100 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 190

[00543] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado 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-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il)metil **190i** (100 mg, 1 eq., 0,14 mmol), hidróxido de lítio (54 mg, 10 eq., 1,4 mmol), *i*-propanol (3 ml), THF (3 ml) e água (2 ml). A mistura foi agitada a 30°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **190** como um sólido branco (43 mg, 46%). MS-ESI: [M+H]⁺ 665,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (brs, 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-TETRAHIDROBENZO[B] TIOFENO-2-CARBOXAMIDA 191A

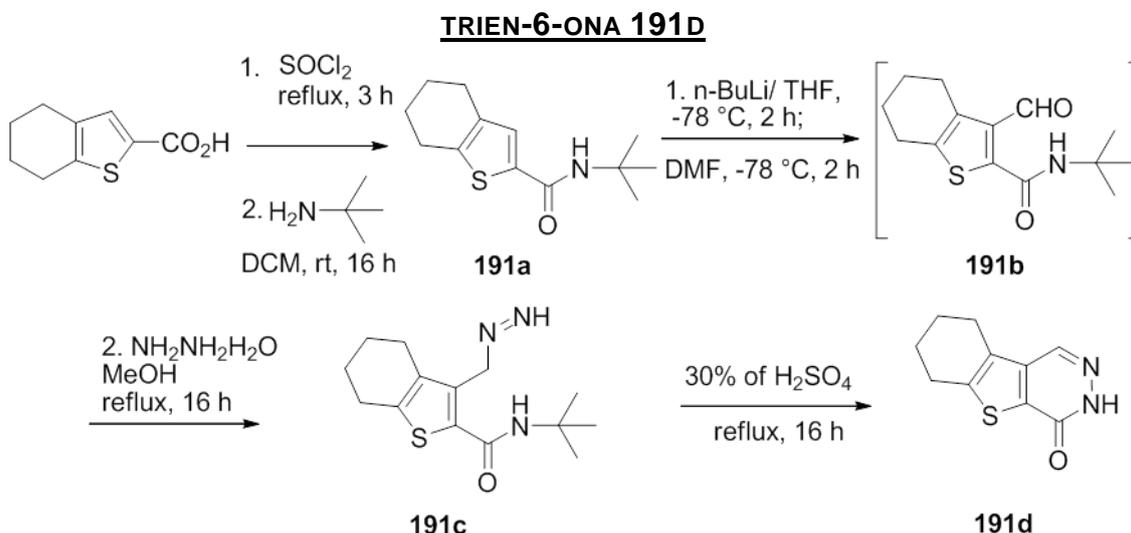
[00544] Uma mistura de ácido 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (500 g, 2,75 mol, 1,0 equiv) e cloreto de tionila (655 g, 5,5 mol, 2,0 equiv) foi aquecida sob refluxo durante 3 h. Cloreto de tionila em excesso foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi recolhido em diclorometano (1,0 L) e uma

solução de *tert*-butilamina (402 g, 5,5 mol, 2,0 equiv) em diclorometano (500 ml) foi adicionada com agitação enquanto a temperatura da mistura era mantida abaixo de 10°C. A solução resultante foi agitada a 25°C durante 16 h. A maior parte do solvente foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi resfriado em um banho de gelo e uma solução de 2M de KOH foi introduzida para ajustar o pH para 11 enquanto agitada. A suspensão foi filtrada e o sólido coletado, lavado três vezes com água, e seco em vácuo para produzir **191a** como um sólido branco (580 g, 80%, em duas etapas). MS: [M+H]⁺ 238. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-(DIAZENILMETIL)-4,5,6,7-

TETRAHIDROBENZO-[B]TIOFENO-2-CARBOXAMIDA 191c

[00545] Uma solução de **191a** (100 g, 0,42 mol, 1,0 equiv) em THF (500 ml) foi lentamente adicionada a *n*-butil lítio (672 ml, 2,5M em THF, 1,68 mol, 4,0 equiv) a -78°C sob proteção de argônio. A mistura foi agitada durante 2 h. *N,N*-Dimetilformamida (306 g, 4,2 mol, 10,0 equiv) foi adicionada à mistura enquanto a temperatura era sustentada em -78°C. Após 2,0 h adicionais, a mistura de reação foi arrefecida pela adição de metanol (500 ml) a -78°C. A mesma foi agitada durante 0,50 h em temperatura ambiente para produzir **191b** *in situ*. Em seguida, hidrato de hidrazina aquosa a 80% (131 g, 2,1 mol) foi adicionado e a mistura foi refluxada a 65°C de um dia para o outro. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado e o sólido amarelo resultante foi lavado com água. O sólido foi seco em vácuo para produzir **191c**, que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 280.

EXEMPLO 191D 8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-(9),2(7),3-

[00546] Uma mistura de *N-tert*-butil-3-(diazenilmetil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno-2- carboxamida **191c** (40 g, 144 mmol) em H_2SO_4 (30% aquoso, 3 L) foi refluxada a 105°C durante 24 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 1L). O extrato combinado foi seco em Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **191d** como um sólido branco (9,0 g, 31%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 (3S)-TERC-BUTIL 3-METIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 191E

[00547] Seguindo o procedimento descrito para o composto **101g** e iniciando com (3S)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (10,0 g, 50 mmol) e 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) produziu-se **191e** como um sólido amarelo (8,05 g, 50%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.

EXEMPLO 191F (3S)-TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 191F

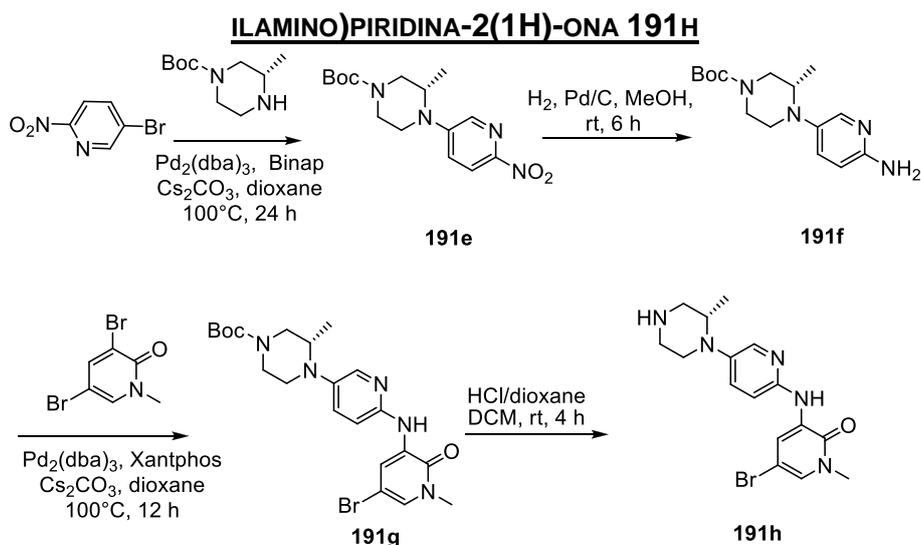
[00548] Seguindo o procedimento descrito para o composto **101h**

e iniciando com (3*S*)-*tert*-butil 3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato **191e** (5,8 g, 18 mmol) produziu-se **191f** como um sólido marrom (4,9 g, 93%). MS-ESI: [M+H]⁺ 293.

EXEMPLO 191G (3S)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO) PIRIDINA-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 191G

[00549] Seguindo o procedimento descrito para o composto **101i** e iniciando com (3*S*)-*tert*-butil-3-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato **191f** (4,0 g, 13,7 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) produziu-se **191g** como um sólido amarelo (5,4 g, 83%). MS-ESI: [M+H]⁺ 478.

EXEMPLO 191H (3S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-



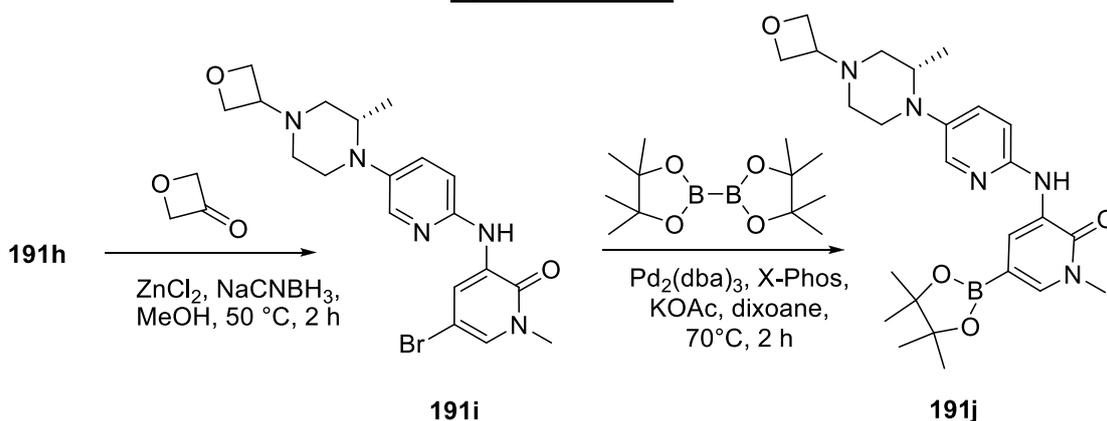
[00550] Seguindo o procedimento descrito para o composto **101j** e iniciando com (3*S*)-*tert*-butil 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metil-piperazina-1-carboxilato **191g** (3,1 g, 6,5 mmol) produziu-se **191h** como um sólido amarelo (2,3 g, 94%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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

[00551] Uma mistura de (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1*H*)-ona **191h** (40,0 g, 106 mmol),

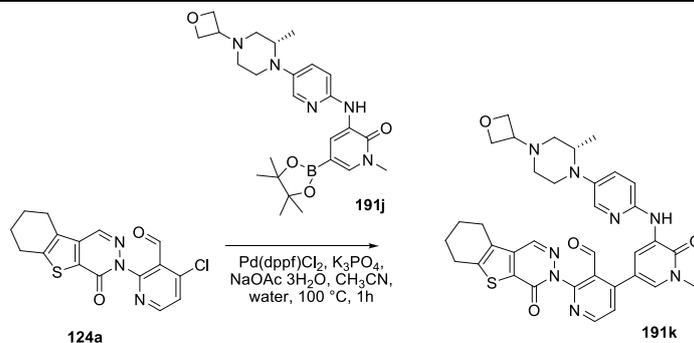
oxetan-3-ona (11,4 g, 159 mmol), NaBH₃CN (10,0 g, 159 mmol), e cloreto de zinco (21,3 g, 159 mmol) em metanol (700 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. A mistura foi adicionada à água (100 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (200 ml x 3). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano /metanol para produzir **191i** (35 g, 73%). MS: [M+H]⁺ 434.

EXEMPLO 191J (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 191J



[00552] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com (*S*)-*terc*-butil-4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridina-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato **191i** (1,0 g, 1,0 eq., 2,3 mmol), Pin₂B₂ (1,46 g, 2,50 eq., 5,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (105 mg, 0,05 eq., 0,125 mmol), X-Phos (93 mg, 0,1 eq., 0,23 mmol), acetato de potássio (676 mg, 3,0 eq., 6,9 mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila (80 ml) para produzir **191j** como um sólido amarelo (1,0 g, 90%). MS: [M+H]⁺ 482.

EXEMPLO 191K 4-[1-METIL-5-({5-[(2S)-2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-(6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRI-DECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 191K



[00553] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipada com um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (121 mg, 0,35 mmol), K₃PO₄ (148 mg, 0,70 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (13 mg, 0,0175 mmol), acetato de sódio triidrato (95 mg, 0,70 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano /metanol (80/1 a 30/1) para produzir **191k** (118 mg, 51%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIROPIDRIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-IL]-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-6-ONA 191

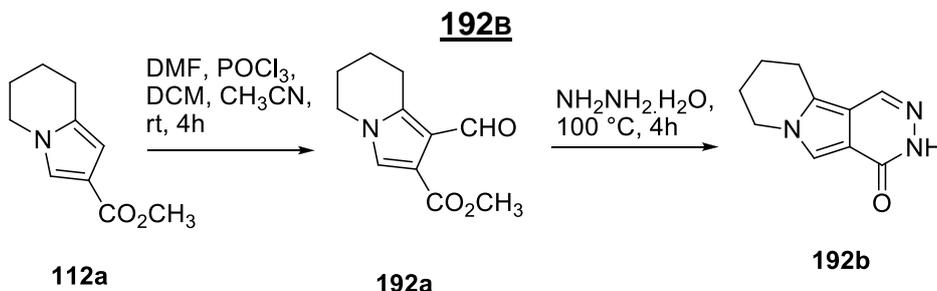
[00554] A uma solução de 4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo-[7,4,0,0^{2,7}]-trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **191k** (118 mg, 0,18 mmol) em metanol/diclorometano (10/10 ml) adicionou-se NaBH₄ (21 mg, 0,54 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação foi completa. Em seguida, a mistura foi despejada em água (20 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O sólido residual foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **191** (71 mg, 60%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 667. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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 192^a METIL 1-FORMIL-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINA-2-CARBOXILATO 192A

[00555] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio e carregado com dicloroetano anidroso (10 ml) e DMF anidroso (0,7 ml, 9,0 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0°C e oxicloreto fosforoso (0,7 ml, 7,3 mmol) foi adicionado por um período de 2 minutos, enquanto se manteve a temperatura

de reação entre 0°C e 10°C. O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução de metil 5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato **112a** (1,0 g, 5,6 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas adicionais. Após esse momento, o solvente foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo oleoso foi coletado com NaHCO₃ aquoso saturado (20 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 70 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (20 ml), seca em Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **192a** como um sólido branco (406 mg, 33%). MS: (M+H)⁺ 208,3. ¹H NMR (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-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-4(3H)-ONA

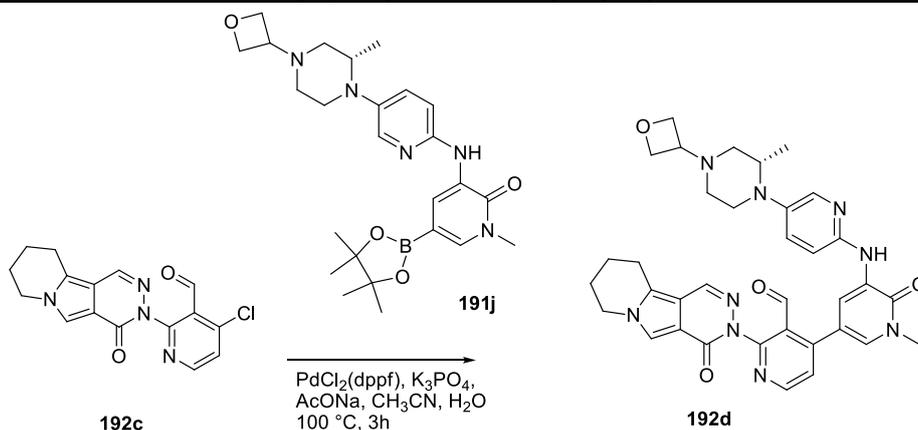


[00556] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi carregado com hidróxido de hidrazínio (20 ml), metil 1-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato **192a** (2,5 g, 12,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 4 horas. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada para produzir **192b** como um sólido amarelo (1,9 g, 83%). MS: (M+H)⁺ 190,3. ¹H NMR (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-TETRAHIDROPIRIDAZINO [4,5-A]INDOLIZIN-3(4H)-IL)NICOTINALDEÍDO 192C

[00557] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), carbonato de potássio (1,5 g, 10,6 mmol), 7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-4(3H)-ona **192b** (1,0 g, 5,3 mmol), e 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (3,5 g, 15,9 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, brometo de cobre(I) (75,0 mg, 0,53 mmol) e sarcosina (47,0 mg, 0,53 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 95°C durante 12 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre cloreto de metileno (60 ml) e água (40 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (3 x 70 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **192c** como um sólido marrom (521 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 329,2.

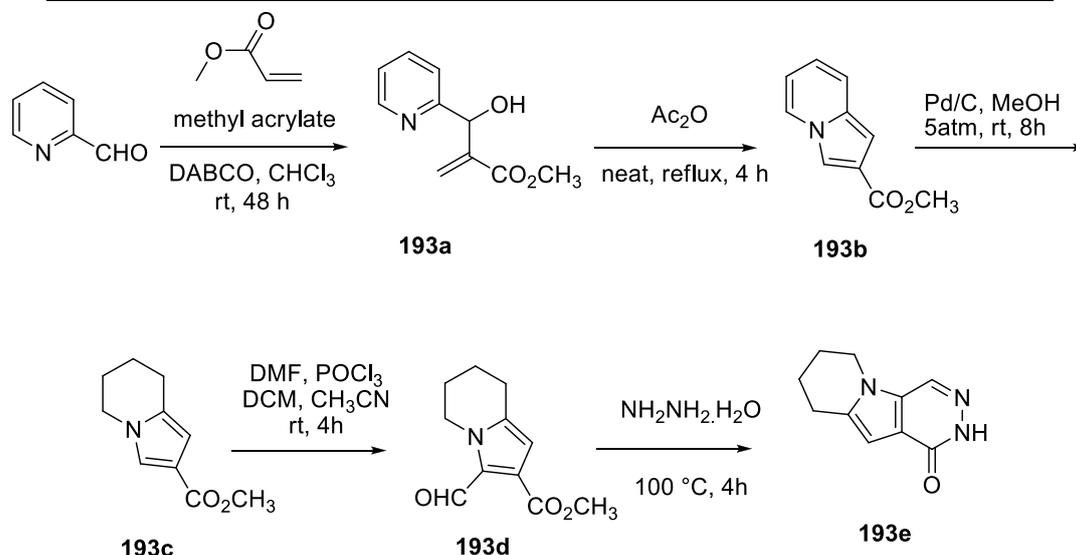
EXEMPLO 192D (S)-4-(1-METIL-5-(5-(2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(4-OXO-7,8,9,10-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-3(4H)-IL)NICOTINALDEÍDO 192D



[00558] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizina-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (196 mg, 0,60 mmol), (S)-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)-piperazina-1-il)piridina-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2(1H)-ona **191j** (290 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrila (25 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C durante 3 horas sob proteção de N₂. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **192d** (173 mg, 44%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 648,4.

EXEMPLO 192 **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-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-4-ONA** **192**

[00559] A uma solução de **192d** (160 mg, 0,25 mmol) em MeOH (20 ml) adicionou-se NaBH₄ (28 mg, 0,75 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **192** (97 mg, 60%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 650,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 METIL 2-(HIDRÓXI (PIRIDIN-2-IL)METIL)ACRILATO 193A

[00560] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml foi carregado com clorofórmio (100 ml), picolinaldeído (10,7 g, 0,10 mol), metil acrilato (8,60 g, 0,10 mol), e 1,4-diaza-biciclo[2,2,2]octano (0,560 g, 5,00 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h. Após esse momento, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **193a** como um óleo amarelo escuro (11,6 g, 60%). MS-ESI: $(\text{M}+\text{H})^+$ 194,2. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 METIL INDOLIZINA-2-CARBOXILATO 193B

[00561] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com anidrido acético (80 ml) e **193a** (6,68 g, 34,6 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo sob nitrogênio durante 4 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, despejada na mistura de gelo (100 g) e bicarbonato de sódio saturado aquoso (200 ml), e agitada durante 1 h. A solução resultante foi neutralizada com bicarbonato de

sódio saturado aquoso e extraída com cloreto de metileno (3 × 200 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 éter de petróleo/acetato de etila (10:1) para produzir **193b** como um sólido branco (2,1 g, 35%). MS-ESI: (M+H)⁺ 176,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 METIL 5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINA-2-CARBOXILATO 193C

[00562] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **193b** (2,0 g, 11,4 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 200 mg), e metanol (50 ml). O mesmo foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado sob 5 atm de hidrogênio em temperatura ambiente durante 8 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para produzir **193c** como um sólido branco (1,1 g, 81%). MS-ESI: [M+H]⁺ 180,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 METIL 3-FORMIL-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINA-2-CARBOXILATO 193D

[00563] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio e carregado com dicloroetano anidroso (20 ml) e DMF anidroso (0,70 ml, 9,0 mmol). À mistura a 0°C adicionou-se oxiclreto fosforoso (0,70 ml, 7,3 mmol) por um período de 2 minutos, enquanto se manteve a temperatura de reação entre 0°C e 10°C. O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução de **193c** (1,0 g, 5,6 mmol) em

acetonitrila (10 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse momento, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo oleoso foi coletado com NaHCO₃ saturado aquoso (20 ml) e extraído com acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (50 ml), seca em Na₂SO₄, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:5 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **193d** como um sólido branco (703 mg, 58%). MS-ESI: (M+H)⁺ 208,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA

193E

[00564] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **193d** (600 mg, 2,9 mmol) e hidrato de hidrazina (20 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 4 horas. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada para produzir **193e** como um sólido amarelo (413 mg, 75%). MS-ESI: (M+H)⁺ 190,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

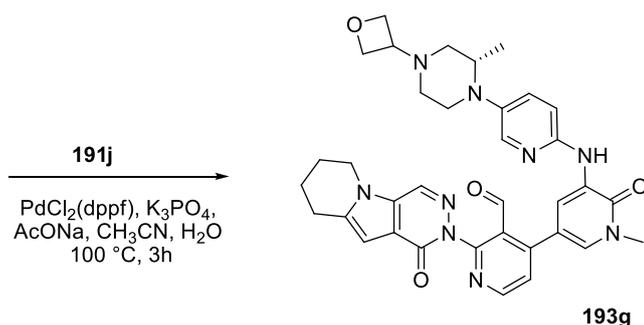
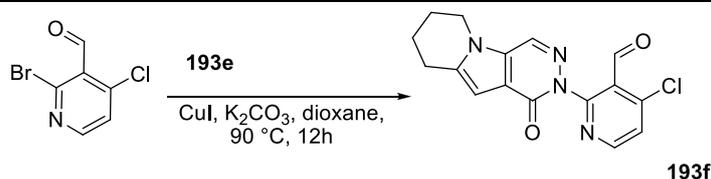
EXEMPLO 193F 4-CORO-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDAZINO [4,5-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 193F

[00565] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), **193e** (800 mg, 3,6 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (2,8 g, 12,6 mmol), e carbonato de potássio (1,2 g, 8,4 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, iodeto de cobre(I) (800 mg, 4,2 mmol) e 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (1,0 g, 4,2 mmol) foram

adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 90°C durante 12 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre cloreto de metileno (60 ml) e água (40 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com cloreto de metileno (3 x 40 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **193f** como um sólido marrom (513 mg, rendimento 37%). MS-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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9 TETRAHIDRO-

PIRIDAZINO[4,5-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 193G



[00566] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **193f** (200 mg, 0,61 mmol), **191j** (293 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrila (25 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura

ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **193g** (206 mg, 53%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-B]INDOLIZIN-1-ONA 193**

[00567] A uma solução de **193g** (180 mg, 0,28 mmol) em metanol (20 ml) adicionou-se NaBH₄ (32 mg, 0,84 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h e arrefecida com água. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **193** (140 mg, 78%) como um sólido branco-sujo. MS-ESI: [M+H]⁺ 650,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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).

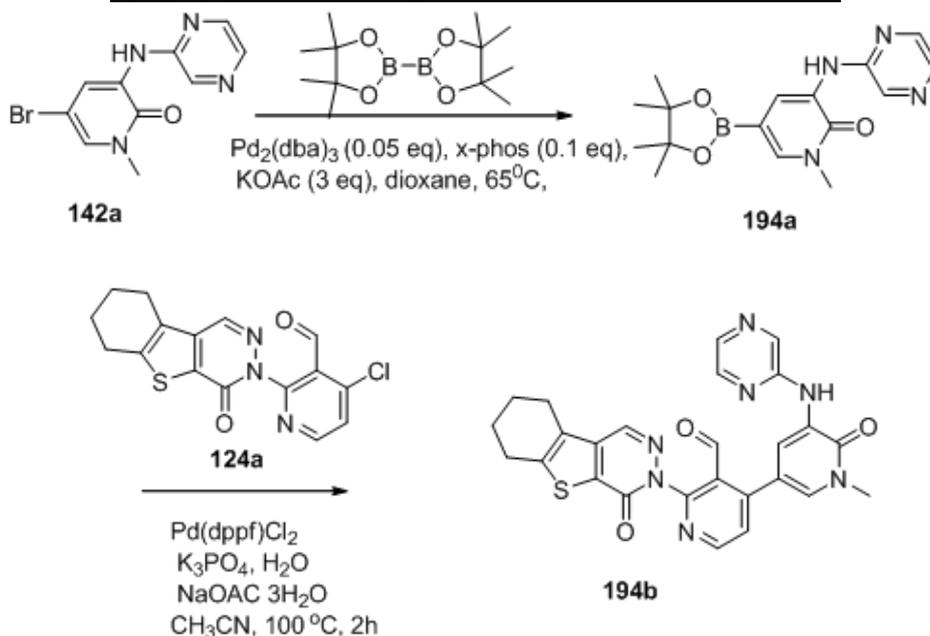
EXEMPLO 194A **1-METIL-3-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-2(1H)-ONA 194A**

[00568] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **142a** (600 mg, 2,0 mmol), Pin₂B₂ (2,54 g, 10 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,10 mmol), X-phos (100 mg, 0,20 mmol), acetato de potássio (600 mg, 6,0 mmol), e dioxano (80 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65 °C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com éter de petróleo para produzir **194a** como um sólido amarelo (produto bruto) (1,0 g, pureza LCMS: 70%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 329,4.

EXEMPLO 194B 4-{1-METIL-6-OXO-5-[(PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL}-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-

1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 194B

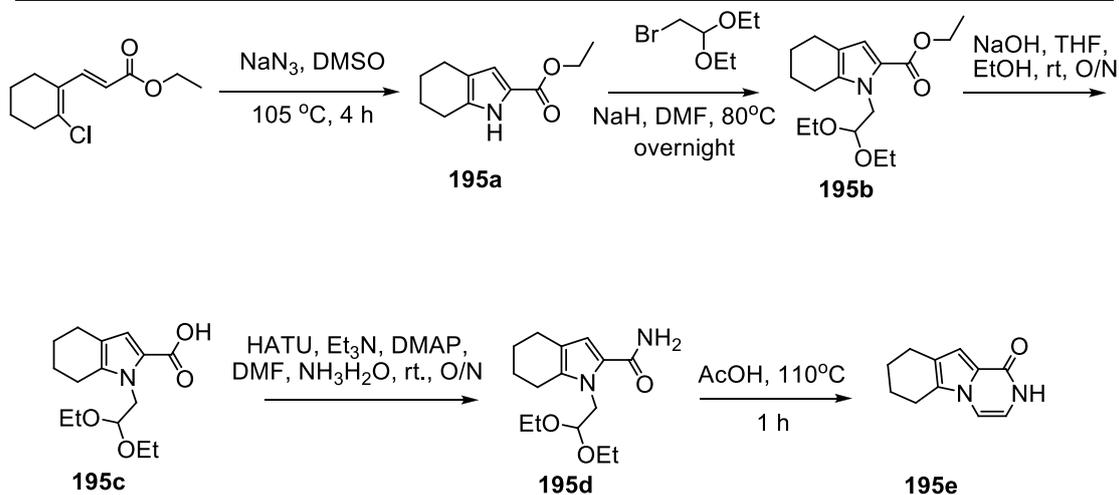


[00569] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4 -cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (345 mg, 1,0 mmol), **194a** (659 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (50 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (450 mg, 2,0 mmol), acetato de sódio triidrato (300 mg, 2,0 mmol), água (6 gotas) e, acetonitrila (40 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **194b** (250 mg, 49%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3.

EXEMPLO 194 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-6-OXO-5-(PIRAZIN-2-ILAMINO)-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROBENZOTIOFENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA **194**

[00570] Uma mistura de **194b** (200 mg, 0,4 mmol) e NaBH₄ (48 mg, 1,2 mmol) em metanol (20 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. A mistura foi arrefecida com água (5 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato combinado com acetato de etila foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **194** (60 mg, 30%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 514,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 ETIL 4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOLA-2-CARBOXILATO **195A**



[00571] A uma mistura de etil 3-(2-clorocicloex-1-enil)acrilato (21,4 g, 100 mmol) em DMSO (100 ml) adicionou-se azida de sódio (9,75 g, 150 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 105°C durante 4 h. Após um resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi despejada em água com gelo. O precipitado resultante foi coletado por filtração para produzir **195a** (18,0 g, 93,3%). MS-ESI: [M+H]⁺ 194.

EXEMPLO 195B ETIL 1-(2,2-DIETOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOLA-2-CARBOXILATO 195B

[00572] A uma suspensão de NaH (1,44 g, 60,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) adicionou-se lentamente **195a** (5,80 g, 30,1 mmol) a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h, seguida pela adição de 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,9 g, 60,2 mmol). A reação foi aquecida a 70°C durante 30 h e arrefecida com água (100 ml). Em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 éter de petróleo/acetato de etila para **195b** (4,7 g, 51%). MS-ESI: [M-EtOH+H]⁺ 264. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDRO-1H-INDOLA-2-CARBOXÍLICO 195C

[00573] A uma mistura de **195b** (4,7 g, 15,2 mmol) em um solvente misturado de etanol (20 ml), tetrahydrofurano (20 ml), e água (30 ml) adicionou-se hidróxido de sódio (3,0 g, 75,0 mmol). A reação foi aquecida a 75°C durante dois dias e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi suspenso em água e neutralizado com uma solução de ácido cítrico aquosa diluída. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e a fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **195c** (3,32 g, 78%). MS-ESI: [M-EtOH+H]⁺ 236.

EXEMPLO 195D 1-(2,2-DIETOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDRO-1H-INDOLA-2-CARBOXAMIDA 195D

[00574] A uma mistura de **195c** (2,8 g, 10,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (30 ml) adicionou-se O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HATU) (5,7 g, 15,0 mmol), Et₃N (1,5 g, 15,0 mmol), e DMAP (128 mg, 1,0 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante de um dia para o outro. Hidróxido de amônio saturado (30 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi adicionalmente agitada durante 2 h. Em seguida, a mesma foi diluída com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (6:1 a 3:1) para produzir **195d** (2,7 g, 96%). MS-ESI: [M-EtOH+H]⁺ 235. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,35 (bs, 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).

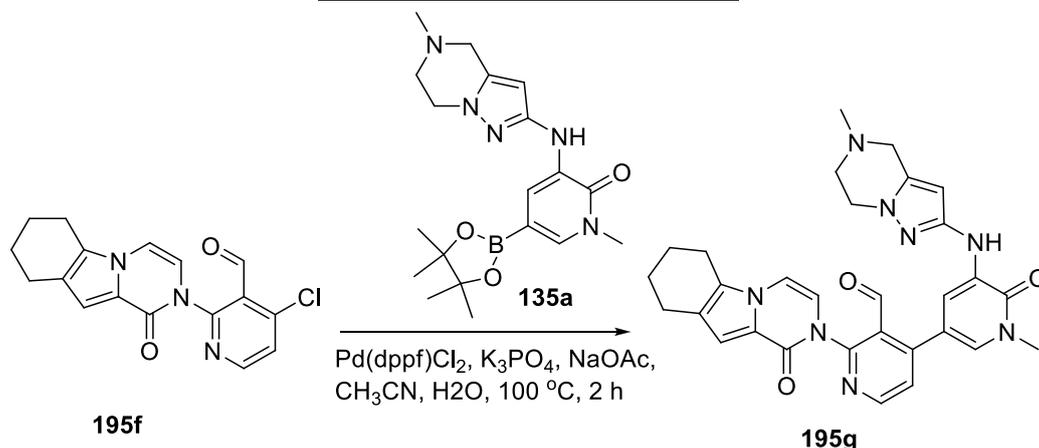
EXEMPLO 195E 6,7,8,9-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 195E

[00575] Uma mistura de **195d** (2,7 g, 9,6 mmol) e ácido acético (10 ml) foi aquecida a 110°C durante 2 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com uma solução de carbonato de sódio aquoso neutralizada e extraída com acetato de etila (3 x 30 ml). A fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **195e** como um sólido amarelo (1,6 g, 88%). MS-ESI: [M+H]⁺ 189,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-

2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 195F



[00576] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído **103a** (503 mg, 2,28 mmol), **195e** (142 mg, 0,76 mmol), carbonato de céσιο (490 mg, 1,5 mmol), CuI (143 mg, 0,76 mmol), e 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (127 mg, 0,52 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C durante 10 horas. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:4 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **195f** (160 mg, 65%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 328.

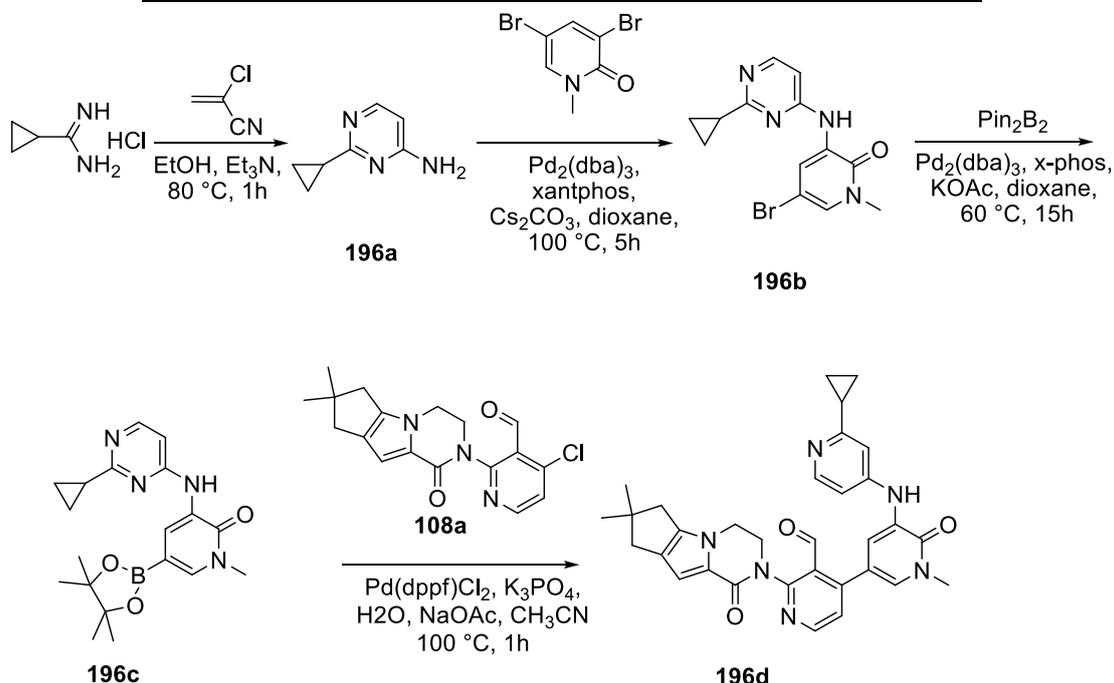
EXEMPLO 195G 2-(3-(FORMIL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO [1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-6,7,8,9-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 195G

[00577] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **195f** (130

mg, 0,40 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **195g** como um sólido amarelo (120 mg, 54%). MS-ESI: [M+H]⁺ 551,2.

EXEMPLO 195 **2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHI-DRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHI-DROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 195**

[00578] A uma solução de **195g** (120 mg, 0,22 mmol) em metanol (5 ml) a 0°C adicionou-se boroidreto de sódio (25 mg, 0,66 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (1,0 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **195** (70 mg, 58%). MS-ESI: [M+H]⁺ 553,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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

[00579] Cloridrato de ciclopropilcarbamidina (1,0 g, 8,3 mmol) foi dissolvido em etanol (25 ml) e trietilamina (1,26 g, 12,5 mmol), seguido pela adição de 2-cloroacrilonitrila (870 mg, 10 mmol). A solução amarelo alaranjado resultante foi refluxada durante 1 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado in vacuo e o resíduo foi purificado por Combiflash de fase reversa para produzir **196a** (300 mg, 27%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 136.

EXEMPLO 196B 5-BROMO-3-(2-CICLOPROPILPIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 196B

[00580] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **196a** (300 mg, 2,22 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (593 mg, 2,22 mmol), e carbonato de céσιο (1,45 g, 4,44 mmol). Após borbulhar nitrogênio através a suspensão durante 30 minutos, Xantphos (127 mg, 0,22 mmol) e tris(dibenzil-ideneacetona)dipaládio(0) (100 mg, 0,11 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de

vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo durante 5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 50 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com acetonitrila (5 ml) para produzir **196b** (420 mg, 59%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 321.

EXEMPLO 196C 3-(2-CICLOPROPILPIRIDIN-4-ILAMINO)-1-METIL-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-2(1H)-ONA 196C

[00581] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador foi carregado com **196b** (380 mg, 1,2 mmol), Pin₂B₂ (1,5 g, 5,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,060 mmol), X-phos (57 mg, 0,060 mmol), acetato de potássio (350 mg, 3,6 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 60°C durante 15 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com éter de petróleo para produzir **196c** (410 mg, 94%) como um sólido amarelo, que foi usado diretamente para a próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 369.

EXEMPLO 196D 4-{5-[(2-CICLOPROPILPIRIDIN-4-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL}-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO [6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 196D

[00582] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **196c** (258 mg, 0,70 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (240 mg, 0,70 mmol), K₃PO₄ (297 mg, 1,4 mmol), acetato de sódio (190 mg, 1,4 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodiodicloropáldio(II) (29 mg, 0,035 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da

mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 1 h. A análise de reação por LCMS mostrou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (20 ml) e água (20 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano /metanol (80/1 a 30/1) para produzir **196d** (220 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 549.

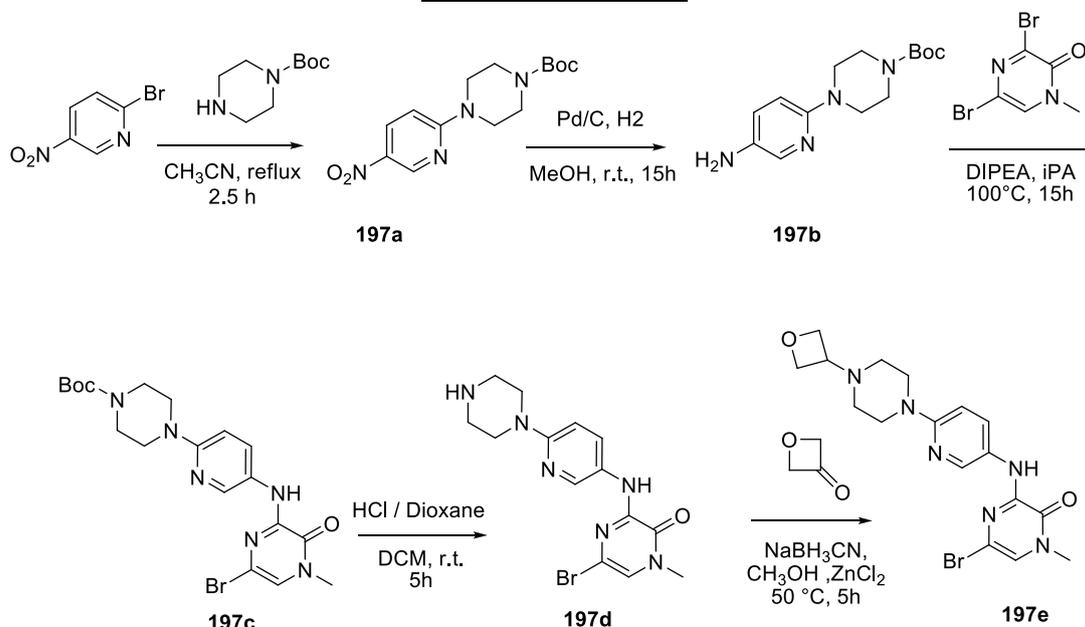
EXEMPLO 196 **3-[4-[5-[(2-CICLOPROPILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 196**

[00583] A uma solução de **196d** (200 mg, 0,36 mmol) em metanol/diclorometano(5/5 ml) adicionou-se NaBH₄ (42 mg, 1,1 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e água (10 ml) foi adicionada ao resíduo. Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (20 ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para produzir **196** (135 mg, 68%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 551. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 TERC-BUTIL 4-(5-NITROPIRIDIN-2-IL)PIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 197A



[00584] Uma mistura de 2-bromo-5-nitropiridina (5,0 g, 24,6 mmol), terc-butil piperazina-1-carboxilato (13,8 g, 74,2 mmol), acetonitrila (150 ml) foi agitada em refluxo durante 2,5 h. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir **197a** como um sólido amarelo (4,1 g, 54%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.

EXEMPLO 197B TERC-BUTIL 4-(5-AMINOPIRIDIN-2-IL)PIPERAZINA-1-

CARBOXILATO 197B

[00585] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **197a** (4,0 g, 13,0 mmol), paládio a 10% em carbono (10% úmido, 500 mg), e metanol (130 ml). O frasco foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado em temperatura ambiente durante 15 h. Em seguida, hidrogênio foi evacuado e nitrogênio foi carregado ao frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **197b** (3,3 g, 91%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.

EXEMPLO 197C TERC-BUTIL 4-(5-(6-BROMO-4-METIL-3-OXO-3,4-DIHDROPIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 197C

[00586] Uma mistura de **197b** (500 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (530 mg, 2,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,5 ml, 0,90 mmol), e propan-2-ol (20 ml) foi agitada a 100°C durante 15 h. Após o término da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir **197c** como um sólido marrom (375 mg, 45%). MS-ESI: [M+H]⁺ 465.

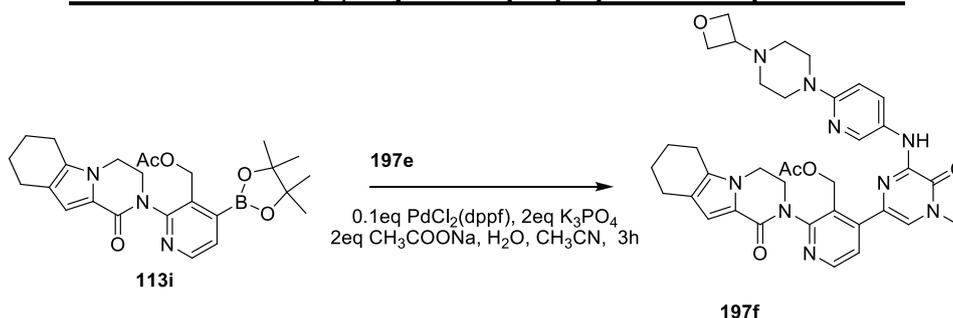
EXEMPLO 197D 5-BROMO-1-METIL-3-(6-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-3-ILAMINO)-PIRAZIN-2(1H)-ONA 197D

[00587] A uma solução de **197c** (500 mg, 1,08 mmol) em diclorometano (10 ml) adicionaram-se 4,0 M de HCl/dioxano (10 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **197d** (358 mg, 91%). MS-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

[00588] Uma mistura de **197d** (0,75 g, 2,1 mmol), oxetan-3-ona (0,24 ml, 4,2 mmol), NaBH₃CN (0,32 g, 5,1 mmol), e cloreto de zinco/dietil éter (5,1 ml, 5,1 mmol) em metanol (30 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 diclorometano/metanol para produzir **197e** (550 mg, 64%). MS-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-DIHDROPIRAZIN-2-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 197F

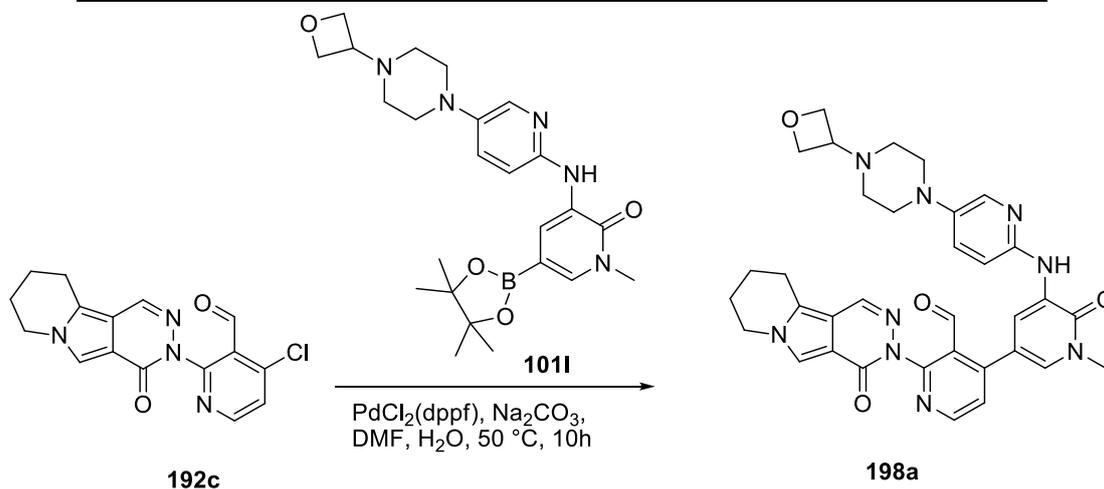


[00589] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **197e** (200 mg, 0,48 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (364 mg, 0,95 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,049 mmol), K₃PO₄ 3H₂O (250 mg, 0,95 mmol), acetato de sódio (80 mg, 0,95 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **197f** como um sólido vermelho (230 mg, 70%). MS-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 197

[00590] Uma mistura de **197f** (200 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de lítio (70 mg, 3,0 mmol) em THF (9 ml), *i*-propanol (6 ml), e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **197** (59 mg, 30%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 638. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 1 H), 8,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,14-8,11 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,93 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,60-4,54 (m, 3 H), 4,48-4,42 (m, 3 H), 4,26-4,08 (m, 3 H), 3,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 3,54 (s, 3 H), 3,44-3,40 (m, sobreposto, 5 H), 2,66-2,53 (m, 2 H), 2,46-2,47 (m, 2 H), 2,35-2,33 (m, 4 H), 1,80-1,68 (m, 4 H).

EXEMPLO 198A 4-(1-METIL-5-(5-(4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(4-OXO-7,8,9,10-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-3(4H)-IL)NICOTINALDEÍDO 198A



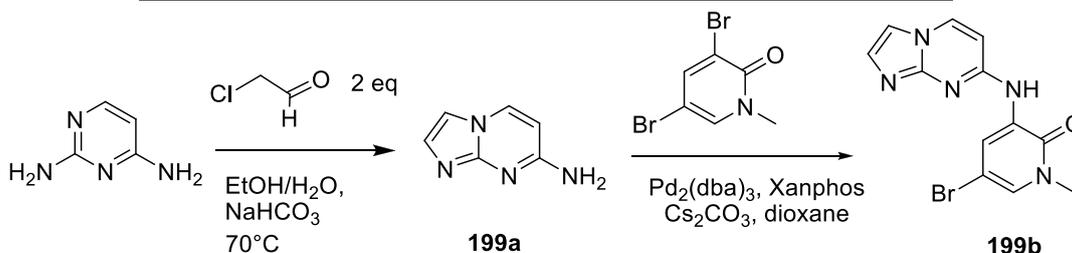
[00591] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizin-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (118 mg, 0,36 mmol), 1-metil-3-(5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2-il-amino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **1011** (171 mg, 0,36 mmol), Na₂CO₃ (78 mg, 0,72 mmol), Pd (dppf)Cl₂ (30 mg, 0,036 mmol), DMF (10 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 50°C durante 10 horas sob proteção de N₂. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **198a** (93 mg, 40%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 634,3.

EXEMPLO 198 3-[3-(HIDROXIMETIL)-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-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-4-ONA 198

[00592] A uma solução de **198a** (80 mg, 0,13 mmol) em metanol (4 ml) adicionou-se NaBH₄ (14 mg, 0,39 mmol). A mistura foi agitada a 20°C

durante 2 h. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **198** (38 mg, 43%) como um sólido branco-sujo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 636,4. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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**



[00593] À solução de pirimidina-2,4-diamina (3,0 g, 0,027 mol) em etanol (90 ml) e NaHCO₃ aquoso (2M, 20 ml) adicionou-se 2-cloroacetaldeído (4,3 g, 0,055 mol). A mistura foi agitada a 70°C de um dia para o outro. TLC mostrou que o material de partida desapareceu. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:5 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **199a** como um sólido branco (2,2 g, 60%). MS: $[M+H]^+$ 135,1.

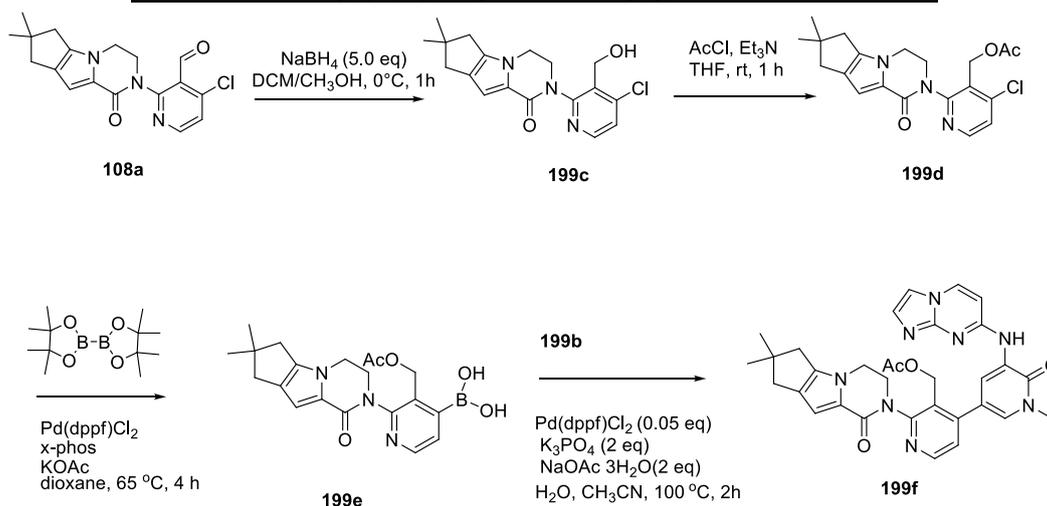
EXEMPLO 199B **5-BROMO-3-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIMIDIN-7-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 199B**

[00594] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **199a** (2,2 g, 16,4 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (8,77 g, 32,8 mmol),

Pd_2dba_3 (1,5 g, 1,64 mmol), Xantphos (1,88 g, 3,28 mmol), Cs_2CO_3 (10,7 g, 32,8 mmol), e 1,4-dioxano (150 ml). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com N_2 . Em seguida, o mesmo foi aquecido em refluxo durante 3 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol (60 ml). O filtrado combinado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano /metanol para produzir **199b** como um sólido verde claro (1,63 g, 31%). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,1.

EXEMPLO 199C 10-[4-CLORO-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL]-4,4-DIMETIL-1,10-

DIAZATRICICLO [6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 199C



[00595] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (9,0 g, 26,1 mmol, 1,0 eq.), metanol (50 ml), diclorometano (30 ml), e NaBH_4 (5,95 g, 156,6 mmol, 5,0 eq.) a 0°C . A mistura de reação foi agitada durante 1 h. Após o término da reação, a reação foi arrefecida com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano. A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:4

acetato de etila/éter de petróleo para produzir **199c** como um sólido branco (7,0 g, 77%). MS-ESI: [M+H]⁺ 345,9.

EXEMPLO 199D ACETATO DE (4-CLORO-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO-[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 199D

[00596] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **199c** (7,0 g, 20,2 mmol, 1,0 eq.), trietilamina (4,08 g, 40,4 mmol, 2,0 eq.), e THF (50 ml). À mistura adicionou-se a solução de cloreto de acetila (2,36 g, 30,3 mmol, 1,5 eq.) em THF (20 ml) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Após o término da reação, a mesma foi arrefecida com água e gelo e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano. A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com 1:8 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **199d** como um sólido branco (5,9 g, 76%). MS-ESI: [M+H]⁺ 388,3.

EXEMPLO 199E ÁCIDO {3-[(ACETLÓXI)METIL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}] DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-4-IL}BORÔNICO

199E

[00597] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **199d** (4,5 g, 1,0 eq., 11,6 mmol), Pin₂B₂ (7,38 g, 2,5 eq., 29,0 mmol), PdCl₂(dppf) (473 mg, 0,05 eq., 0,58 mmol), x-phos (470 mg, 0,1 eq., 1,16 mmol), acetato de potássio (3,41 g, 3,0 eq., 34,8 mmol), e dioxano (100 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto **199e** como um líquido vermelho amarronzado (4,0 g, pureza: 65%). MS-ESI: [M+H]⁺ 398,3.

EXEMPLO 199F ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[5-{(IMIDAZO[1,2-A]PIRIMIDIN-7-IL}AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 199F

[00598] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **199b** (500 mg, 1,5 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6,4,0,0^{2,6}] dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (1200 mg, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (65 mg, 0,075 mmol), K₃PO₄ (650 mg, 3,0 mmol), acetato de sódio triidrato (420 mg, 3,0 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (20 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **199f** (240 mg, 40%) como um sólido amarelo amarronzado. MS-ESI: [M+H]⁺ 593,4.

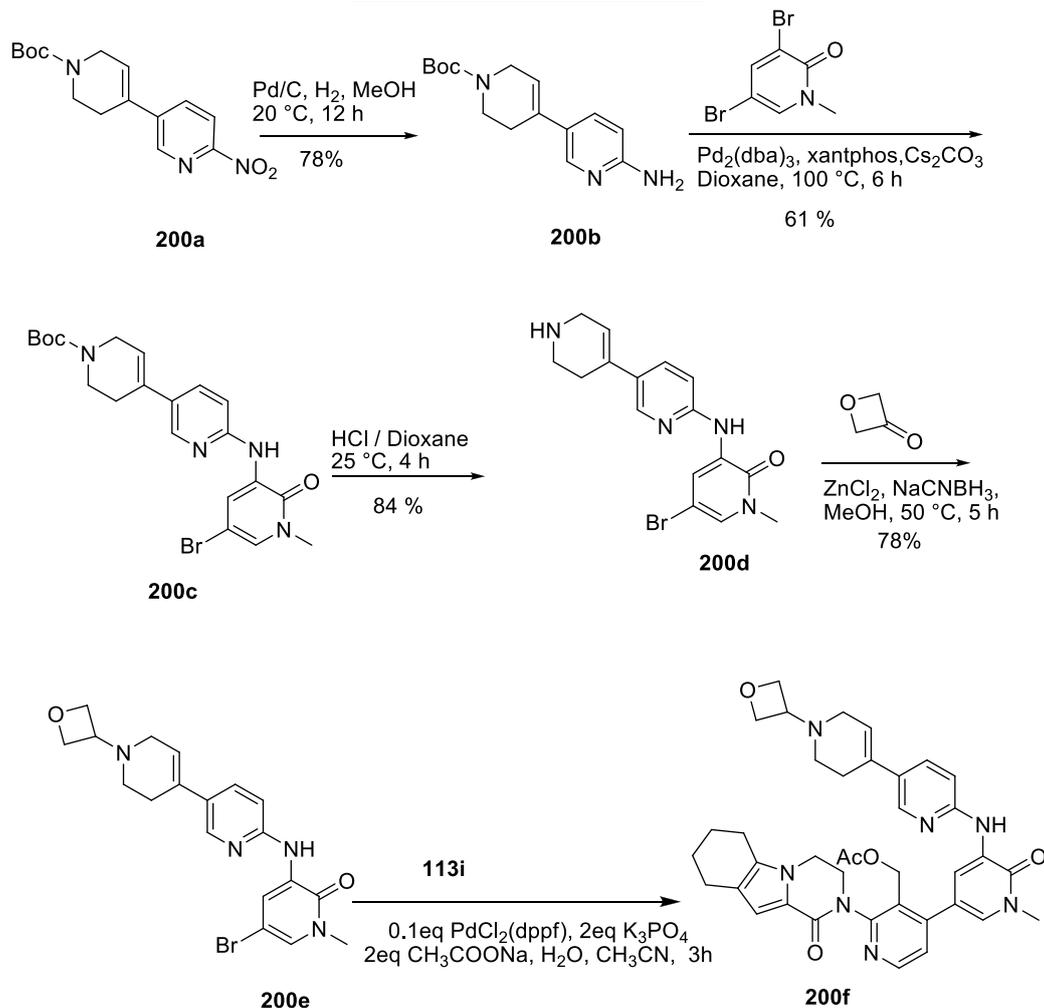
EXEMPLO 199 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIMIDIN-7-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 199

[00599] Uma mistura de **199f** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de lítio (130 mg, 3,0 mmol) em *i*-propanol/THF (5:3, 8 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água (3 ml). Em seguida, este foi extraído com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo para produzir **199** (40 mg, 30 %) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 551,3. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) δ 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 TERC-BUTIL 4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)-5,6-DIHIPIDIRIDINA-

1(2H)-CARBOXILATO 200A



[00600] Uma mistura de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,7 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (3,0 g, 9,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (792 mg, 0,97 mmol), K₃PO₄·3H₂O (5,2 g, 19,4 mmol), e acetato de sódio (1,59 g, 19,4 mmol) em acetonitrila (100 ml) e água (5 ml) foi evacuada e, em seguida, recarregada com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 6 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:5 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **200a** como um sólido amarelo (2,2 g, 74%).

EXEMPLO 200B **TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO 200B**

[00601] Um frasco de fundo arredondado de 500 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **200a** (2,5 g, 8,2 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 300 mg), e metanol (80 ml). O frasco foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio durante 12 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio foi carregado ao frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **200b** (1,8 g, 78%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 278,1.

EXEMPLO 200C **TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-5,6-DIHIIDROPIRIDINA-1(2H)-CARBOXILATO 200c**

[00602] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado **200b** (2,0 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), carbonato de céσιο (4,7 g, 14,4 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 min, Xantphos (418 mg, 0,72 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (661 mg, 0,72 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 100°C durante 6 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (120 ml) e água (60 ml). A

camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 80 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:4 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **200c** (2,0 g, 61%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 463,2.

EXEMPLO 200D 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 200D

[00603] Uma mistura de **200c** (1,0 g, 2,3 mmol) e 4 M HCl/dioxano (10 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificado com hidróxido de sódio aquoso e extraído com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, seca em Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida para produzir **200d** (650 mg, 84%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 363,0.

EXEMPLO 200E 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(1-(OXETAN-3-IL)-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 200E

[00604] Uma mistura de **200d** (500 mg, 1,4 mmol), oxetan-3-ona (298 mg, 4,2 mmol), NaBH₃CN (261 mg, 4,2 mmol), e 1 mol/L cloreto de zinco em etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) em metanol (20 ml) foi agitada a 50°C durante 5 horas. Adicionou-se água (20 ml) à reação e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **200e** (450 mg, 78%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 419,1.

EXEMPLO 200F ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-(1-(OXETAN-3-IL)-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 200F

[00605] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **200e** (300 mg, 0,72 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (414 mg, 1,08 mmol), PdCl₂(dppf) (57 mg, 0,070 mmol), K₃PO₄ 3H₂O (560 mg, 2,16 mmol), acetato de sódio (177 mg, 2,16 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 80°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **200f** como um sólido vermelho (324 mg, 68%). MS-ESI: [M+H]⁺ 676,2.

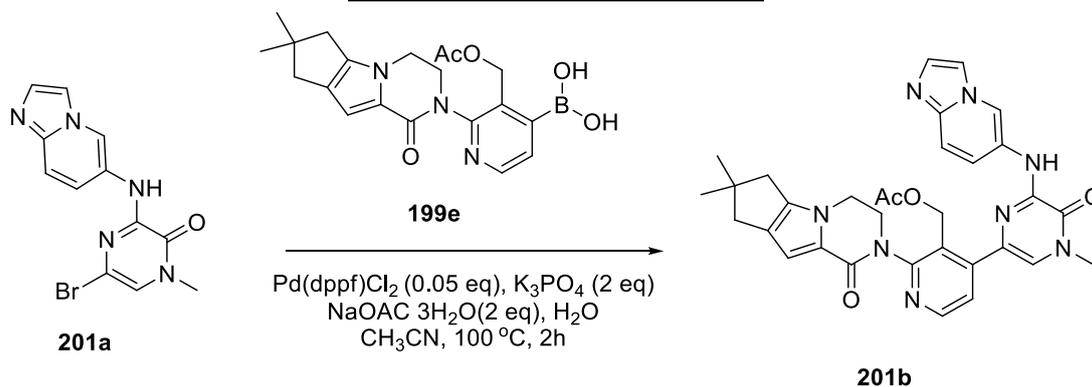
EXEMPLO 200 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[1-(OXETAN-3-IL)-3,6-DIHDRO-2H-PIRIDIN-4-IL]-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 200

[00606] Uma mistura de **200f** (260 mg, 0,39 mmol) e hidróxido de lítio (92,4 mg, 3,85 mmol) em THF (9 ml), isopropanol (6 ml), e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi extraída, concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **200** (53,1 mg, 20%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 634,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,57 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 4,38-4,49 (m, 4 H), 4,08-4,26 (m, 3

H), 3,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,54-3,45 (m, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,68-2,54 (m, 2 H), 2,48-2,46 (m, sobreposto, 6 H), 1,83-1,75 (m, 2 H), 1,73-1,65 (m, 2 H).

EXEMPLO 201A 5-BROMO-3-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-7-ILAMINO)-1-

METILPIRAZIN-2(1H)-ONA 201A



[00607] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com imidazo[1,2-a]piridin-7-amina (665 mg, 5,0 mmol), Cs₂CO₃ (3,26 g, 10 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (1,86 g, 7,0 mmol), Xantphos (289 mg, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (458 mg, 0,50 mmol), e 1, 4-dioxano (30 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 16 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou pouco material de partida restante. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi diluído com diclorometano (60 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano /metanol (60/1 a 30/1) para produzir **201a** (700 mg, 44%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 320.

EXEMPLO 201B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO [6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[6-(IMIDAZO[1,2-A]PIRIDIN-6-IL)AMINO)-4-METIL-5-OXO-4,5-DIHIIDROPIRAZIN-2-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 201B

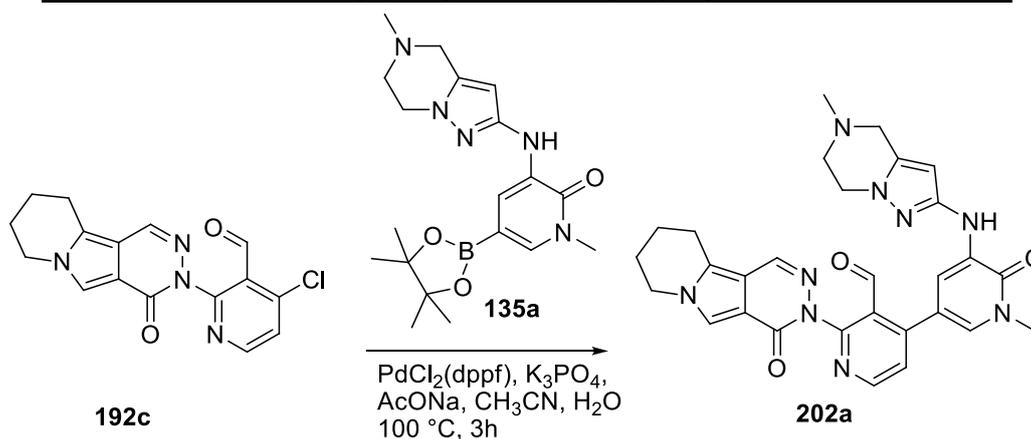
[00608] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **201a** (64 mg, 0,20 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (160 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,012 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,39 mmol), NaOAc·3H₂O (60 mg, 0,44 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **201b** (40 mg, 34%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 593,2.

EXEMPLO 201 3-[3-(HIDROXIMETIL)-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 201

[00609] Uma mistura de **201b** (40 mg, 0,067 mmol) e hidróxido de lítio (25 mg, 0,60 mmol) em *i*-propanol/THF (3:2, 5 ml) e água (1 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada in vacuo e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **201** (10 mg, 30%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 551,3. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) δ 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-TETRAHIDROPIRAZOLO [1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(4-OXO-7,8,9,10-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-3(4H)-IL)NICOTINALDEÍDO 202A



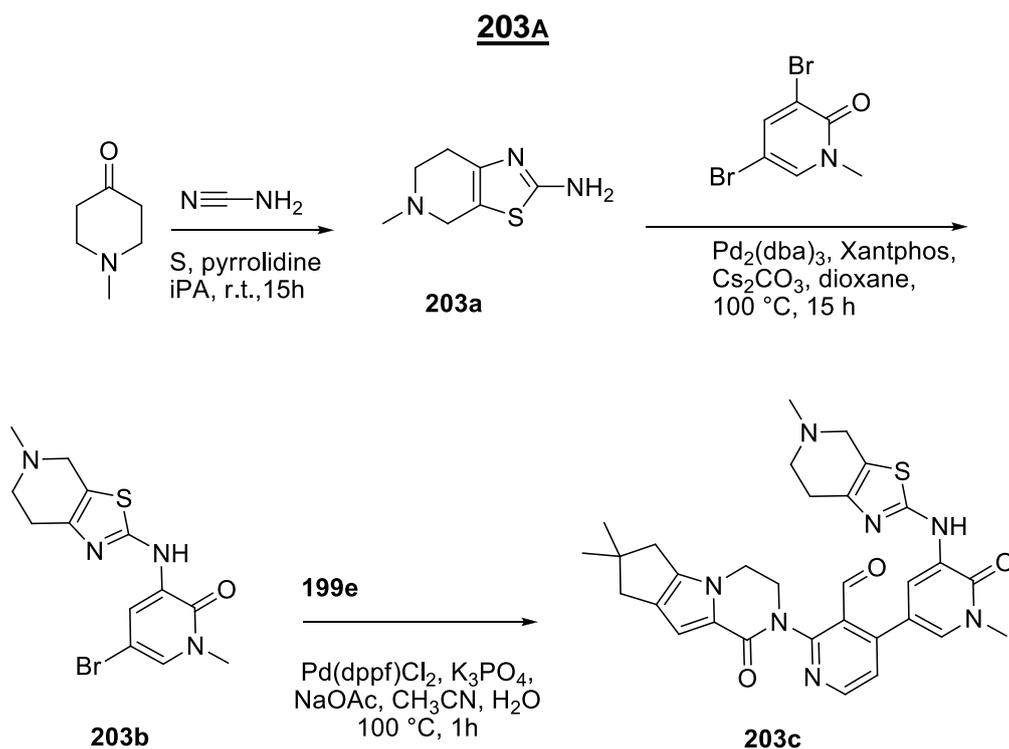
[00610] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(4-oxo-7,8,9,10-tetrahidropiridazino[4,5-a]indolizín-3(4H)-il)nicotinaldeído **192c** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrila (25 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C durante 3 horas sob proteção de N₂. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **202a** (205 mg, 62%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 552,3.

EXEMPLO 202 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,8,9,10-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-A]INDOLIZIN-4-ONA 202

[00611] A uma solução de **202a** (180 mg, 0,33 mmol) em metanol

(25 ml) adicionou-se NaBH_4 (37 mg, 0,99 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h e arrefecida com água. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **202** (120 mg, 66%) como um sólido branco. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554,3. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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-TETRAHIDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-AMINA



[00612] Uma solução de 1-metil-4-piperidona (11,3 g, 100 mmol) em 2-propanol (80 ml) foi aquecida até 50°C. À solução adicionaram-se sequencialmente uma solução de cianamida (4,2 g, 100 mmol) em 2-propanol (25 ml) e pó de enxofre (3,2 g, 100 mmol). Após uma quantidade catalítica de pirrolidina (1,3 ml) ter sido adicionada, a mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura

ambiente e agitada de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi resfriada até ou abaixo de 10°C em um banho de água e gelo e agitada durante 1 hora na mesma temperatura. Os cristais precipitados foram coletados por filtração e lavados com 2-propanol (20 ml). Os cristais úmidos foram secos em vácuo para produzir **203a** (10 g, 59%). MS: [M+H]⁺ 170. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-

TETRAHIDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 203B

[00613] Seguindo os procedimentos descritos para **191g** e iniciando com **203a** (4,0 g, 23,5 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 17,8 mmol) produziu-se **203b** como um sólido amarelo (2,8 g, 44%). MS: [M+H]⁺ 357.

**EXEMPLO 203C 10-[3-(ACETOXIMETIL)-4-[1-METIL-5-({5-METIL-4H,5H,6H,7H-
[1,3]THIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-
IL]-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 203C**

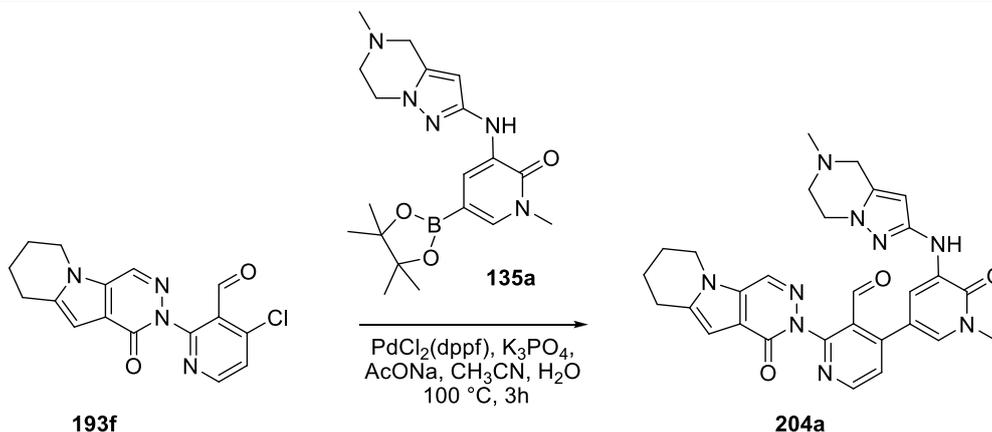
[00614] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **203b** (178 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaládio(II) (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 1 hora. A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (2 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **203c** (135 mg, 43%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 584.

EXEMPLO 203 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHI-DRO-4H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA** **203**

[00615] A uma solução de **203c** (140 g, 0,22 mmol) em THF/*i*-propanol/água(5/2/2 ml) adicionou-se LiOH (54 mg, 2,2 mmol) em temperatura ambiente. Após a reação ter sido agitada durante 1 h, LCMS indicou que a reação estava completa. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (3 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo para produzir **203** (85 mg, 66%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 586. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 204A



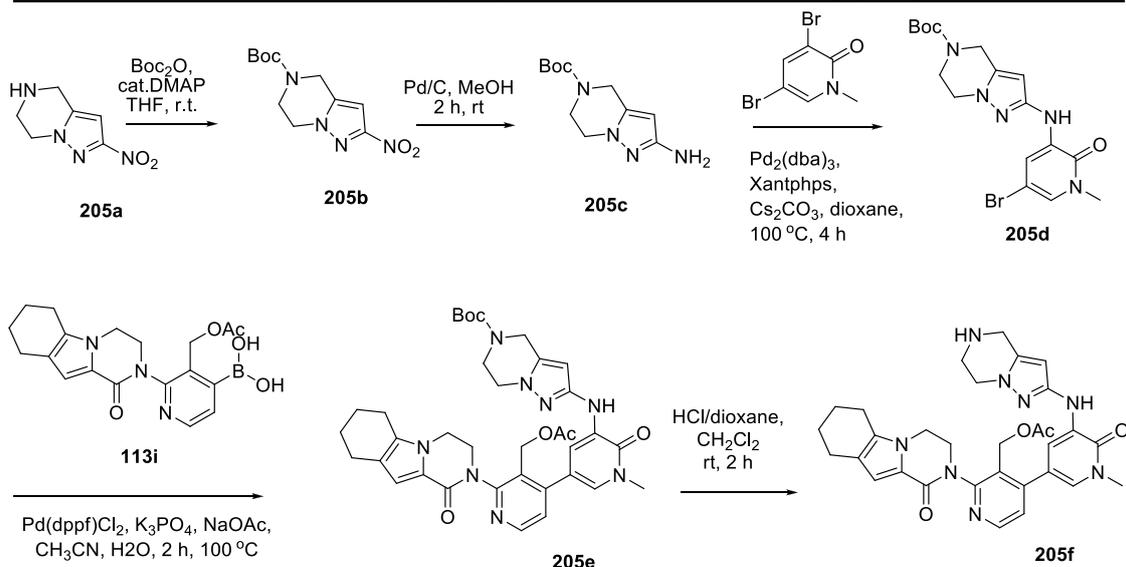
[00616] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahydropiridazino[4,5-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **193f** (200 mg, 0,60 mmol), 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **135a** (230 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,2 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,2 mmol), PdCl₂(dppf) (50 mg, 0,060 mmol), acetonitrila (25 ml), e água (1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **204a** (185 mg, 55%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 552,3.

EXEMPLO 204 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDAZINO[4,5-B]INDOLIZIN-1-ONA 204

[00617] A uma solução de **204a** (160 mg, 0,29 mmol) em metanol

(20 ml) adicionou-se NaBH₄ (33,0 mg, 0,87 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 h e arrefecida com água. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **204** (120 mg, 75%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 554,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 205A



[00618] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazola **125c** (3,0 g, 9,64 mmol) em THF (35 ml) e amônia aquosa (135 ml, 25-28%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 72 h sob nitrogênio. A mistura de reação foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi particionado entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com

carbonato de potássio a 10% (2 x 100 ml), salmoura (200 ml), e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **205a** como um sólido amarelo (1,23 g, 76%). MS: [M+H]⁺ 169.

EXEMPLO 205B **TERC-BUTIL 2-NITRO-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA-5(4H)-CARBOXILATO 205B**

[00619] A uma solução de **205a** (504 mg, 3,0 mmol) em THF (20 ml) adicionou-se (Boc)₂O (785 mg, 3,60 mmol) e DMAP (74 mg, 0,60 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **205b** como um sólido branco (750 mg, 80%). MS-ESI: [M+H]⁺ 269,3.

EXEMPLO 205C **TERC-BUTIL 2-AMINO-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA-5(4H)-CARBOXILATO 205C**

[00620] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **205b** (0,75 g, 2,80 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 280 mg), e metanol (30 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **205c** (524 mg, 79%). MS-ESI: [M+H]⁺ 239,1.

EXEMPLO 205D **TERC-BUTIL 2-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA-5(4H)-CARBOXILATO 205D**

[00621] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **205c** (524 mg, 2,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (201 mg, 0,22 mmol),

XantPhos (254 mg, 0,44 mmol), carbonato de césio (1434 mg, 4,4 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 4 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **205d** (600 mg, 70%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 424,2.

EXEMPLO 205E **TERC-BUTIL 2-(5-(3-(ACETOXIMETIL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-
HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-4-IL)-1-METIL-2-OXO-1,2-
DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-6,7-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA-5(4H)-
CARBOXILATO 205E**

[00622] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **205d** (213 mg, 0,50 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (192 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **205e** (280 mg, 82%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 683,3.

EXEMPLO 205F **ACETATO DE (4-(1-METIL-6-OXO-5-(4,5,6,7-
TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-
3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 205F**

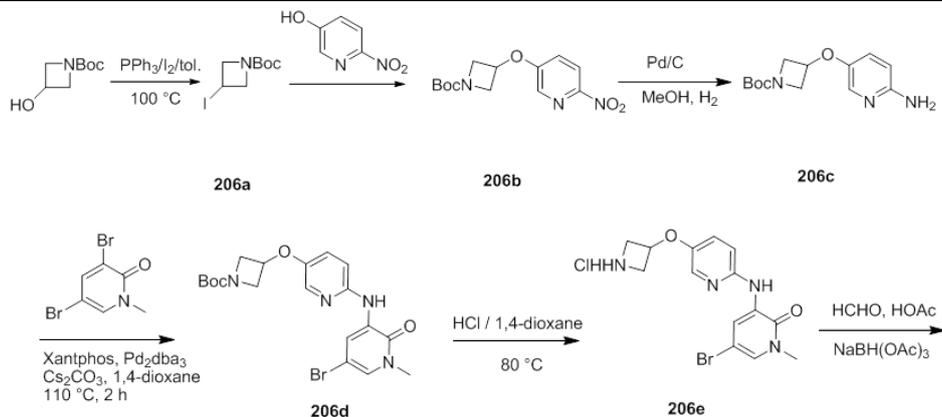
[00623] Uma mistura de **205e** (280 mg, 0,41 mmol), 4,0 M HCl/dioxano (4 ml), e diclorometano (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para

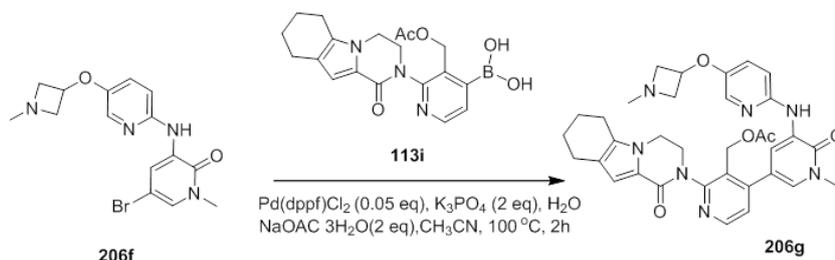
produzir **205f** como um sólido amarelo (165 mg, 66%), que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 583,3.

EXEMPLO 205 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-6-OXO-5-(4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 205

[00624] Uma mistura de **205f** (165 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de lítio (67 mg, 2,80 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi evaporada in vacuo e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com acetato de etila (10 ml X 2). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **205** (70 mg, 46%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 541,2. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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 TERC-BUTIL 3-ODOAZETIDINA-1-CARBOXILATO 206a





[00625] Uma solução de *tert*-butil 3-hidroxiacetidina-1-carboxilato (3,5 g, 0,020 mol) em tolueno (200 ml) foi tratada com imidazola e (4,08 g, 0,060 mol), trifenilfosfina (0,60 g, 0,040 mol), e iodo (7,62 g, 0,030 mol). A mistura foi aquecida a 100°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e despejada em uma solução de NaHCO₃ saturada (30 ml). Trifenilfosfina em excesso foi destruída pela adição de iodo até que uma coloração de iodo persistisse na camada orgânica. A mistura foi lavada com uma solução de Na₂SO₃ a 5%, seca em Na₂SO₄, e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para produzir **206a** (5,31 g, 93%). MS-ESI: [M+H]⁺ 284.

EXEMPLO 206B **TERC-BUTIL 3-(6-NITROPIRIDIN-3-ILOXI)AZETIDINA-1-CARBOXILATO 206B**

[00626] Uma mistura de **206a** (2,24 g, 7,9 mmol), 6-nitropiridin-3-ol (1,0 g, 7,2 mmol), e Cs₂CO₃ (2,6 g, 7,9 mmol) em DMF (8 ml) foi aquecida a 125°C em um tubo vedado de um dia para o outro. O sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila (2 x 20 ml). O filtrado combinado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado em Combiflash de fase reversa para produzir **206b** (1,25 g, 59%). MS-ESI: [M+H]⁺ 296.

EXEMPLO 206C **TERC-BUTIL 3-(6-AMINOMPIRIDIN-3-ILOXI)AZETIDINA-1-CARBOXILATO 206C**

[00627] Uma garrafa de hidrogenação Parr de 100 ml foi purgada com nitrogênio e carregada com **206b** (1,07 g, 3,6 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 0,30 g), e metanol (60 ml). A garrafa foi evacuada,

carregada com gás hidrogênio a uma pressão de 25 psi, e agitada durante 2 h em um aparelho de hidrogenação de Parr. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado à garrafa. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **206c** (0,95 g, 99%). MS-ESI: [M+H]⁺ 266.

EXEMPLO 206D TERC-BUTIL 3-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-ILOXI)AZETIDINA-1-CARBOXILATO 206D

[00628] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **206c** (950 mg, 3,6 mmol), XantPhos (125 mg, 0,29 mmol), Pd₂dba₃ (260 mg, 0,29 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,03 g, 3,9 mmol), Cs₂CO₃ (1,8 g, 7,2 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. Em seguida, o mesmo foi aquecido em refluxo durante 2 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada e lavada com metanol (100 ml). O filtrado combinado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado em Combiflash de fase reversa para produzir **206d** (1,46 g, 90%). MS-ESI: [M+H]⁺ 451.

EXEMPLO 206E CLORIDRATO DE 3-(5-(AZETIDIN-3-ILOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 206E

[00629] Uma mistura de **206d** (1,46 g, 3,2 mmol) e HCl/1,4-dioxano (3,2 ml, 4M, 12,8 mmol) em metanol (20 ml) foi aquecida a 80°C durante 1 h. A mistura foi, então, concentrada sob pressão reduzida para produzir **206e** (1,24 g, 99%). MS-ESI: [M+H]⁺ 351.

EXEMPLO 206F 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(1-METILAZETIDIN-3-ILOXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 206F

[00630] Uma mistura de **206e** (1,24 g, 3,2 mmol), solução aquosa de formaldeído a 37% (15 ml), ácido acético (1 ml), e NaBH(OAc)₃ (1,36 g, 6,4 mmol) em metanol (10 ml) foi agitada em temperatura

ambiente durante 4 h. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 20 ml). O extrato combinado foi seco em sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em Combiflash de fase reversa para produzir **206f** (940 mg, 80%). MS-ESI: [M+H]⁺ 365.

EXEMPLO 206G ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)OXI)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 206G

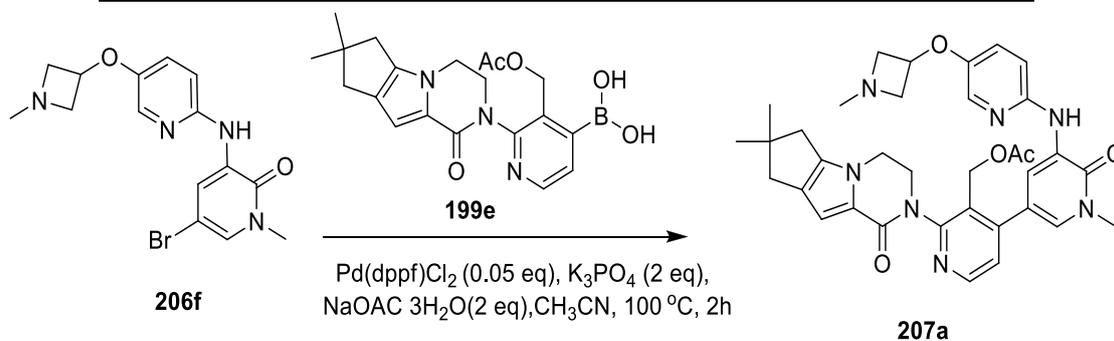
[00631] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **206f** (108 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (115 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (135 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio triidrato (90 mg, 0,60 mmol) em acetonitrila (10 ml) e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **206g** (90 mg, 52%) como um sólido marrom amarelado. MS-ESI: [M+H]⁺ 624,2.

EXEMPLO 206 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)OXI-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 206

[00632] Uma mistura de **206g** (93,6 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de lítio (65 mg, 1,5 mmol) em THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e diluída com água (3 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **206** (35 mg, 42 %) como um

sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,3. 1H NMR (500 MHz, $CHCl_3$) δ 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[1-METIL-5-({5-[(1-METILAZETIDIN-3-IL)OXI]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXOPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 207A

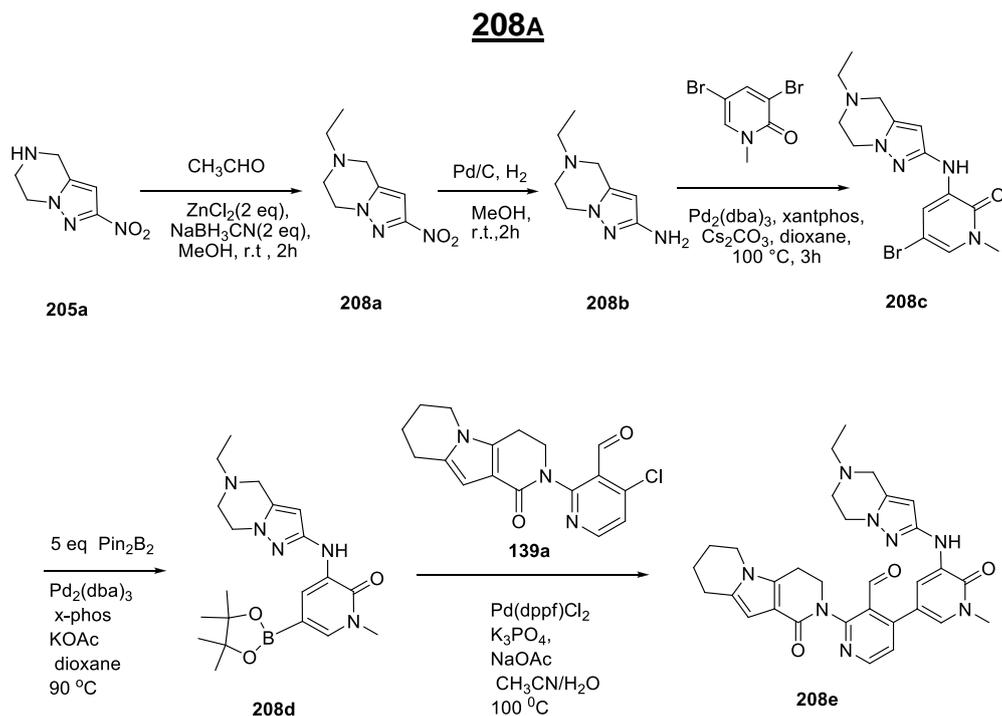


[00633] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-iloxi)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **206f** (108 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,02 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio triidrato (120 mg, 0,80 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 diclorometano/metanol para produzir **207a** (100 mg, 45%) como um sólido marrom amarelado. LCMS-ESI: $[M+H]^+$ 638,4.

EXEMPLO 207 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)OXI-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 207**

[00634] Uma mistura de **207a** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de lítio (65 mg, 1,5 mmol) em THF/ *i*-propanol(5:3, 8 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **207** (30 mg, 38%) como um sólido branco. LCMS: [M+H]⁺ 596,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA**



[00635] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 150 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com metanol (60 ml), 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (1,5 g, 8,9 mmol), ZnCl₂ (2,43 g, 17,8 mmol), acetaldeído (784 mg, 17,8 mmol), e NaBH₃CN (1,12 g, 17,8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **208a** (1,4 g, 81%) como um óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 197.

EXEMPLO 208B **5-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA**

208B

[00636] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **208a** (1,4 g, 7,1 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 208 mg), metanol (30 ml), e gás hidrogênio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 h. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **208b** (1,0 g, 84%) como um óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 167.

EXEMPLO 208C **5-BROMO-3-(5-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA** **208C**

[00637] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **208b** (1,0 g, 6,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,6 g, 6,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (274 mg, 0,30 mmol), XantPhos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de césio (3,9 g, 12,0 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **208c** (630 mg, 29%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 352.

EXEMPLO 208D 3-(5-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[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

[00638] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (20 ml), **208c** (350 mg, 0,99 mmol), bis (pinacolato) diboron (1,31 g, 4,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0,050 mmol), X-phos (58 mg, 0,10 mmol), e acetato de potássio (291 mg, 2,97 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 90°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **208d** (120 mg, 30%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 400,2.

EXEMPLO 208E 4-(5-(5-ETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-PIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 208E

[00639] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **208d** (120 mg, 0,30 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido-[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (99 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (13 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir o composto **208e** (95 mg, 56%) como

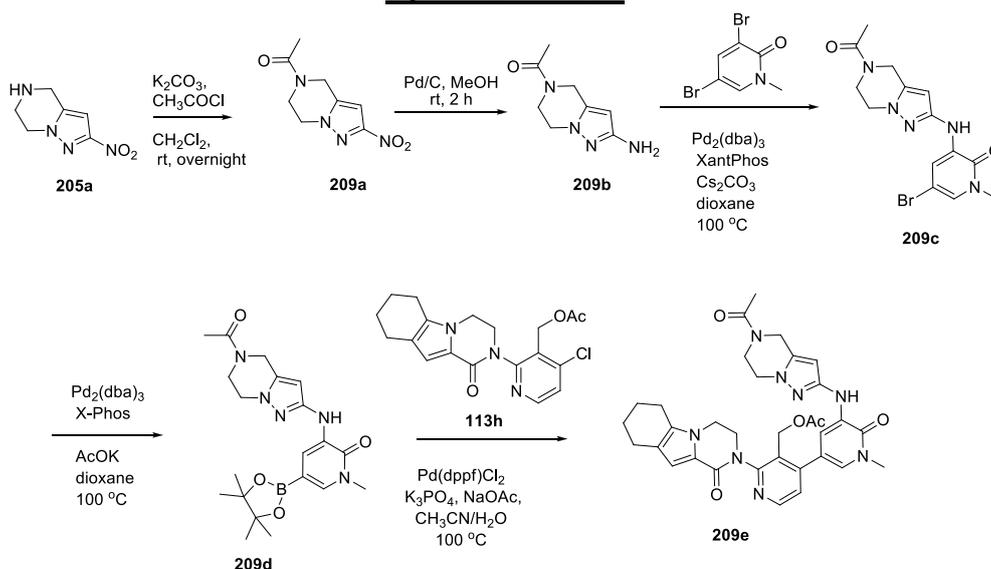
um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 567,2.

EXEMPLO 208 2-[4-[5-[(5-ETIL-6,7-DIHDRO-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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 208

[00640] A uma mistura de **208e** (95 mg, 0,16 mmol) a 0°C em metanol (10 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (19 mg, 0,50 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos e arrefecida com água (2,0 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **208** (8 mg, 9%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 569,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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, sobreposto, 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-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-

IL)ETANONA 209A



[00641] A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **205a** (672 mg, 4,0 mmol) em diclorometano (20 ml) adicionou-se

cloreto de acetila (936 mg, 12,0 mmol) e K_2CO_3 (1104 mg, 8,0 mmol). A mistura foi agitada de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **209a** como um sólido branco (500 mg, 60%). MS: $[M+H]^+$ 211,2.

EXEMPLO 209B **1-(2-AMINO-6,7-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-
IL)ETANONA 209B**

[00642] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **209a** (492 mg, 2,34 mmol), paládio a 10% em carbono (50% úmido, 234 mg), e metanol (20 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **209b** (380 mg, 80%). MS: $[M+H]^+$ 181,1.

EXEMPLO 209C **3-(5-ACETIL-4,5,6,7-TETRAHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-
ILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 209C**

[00643] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (481 mg, 1,8 mmol), **209b** (270 mg, 1,5 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0,15 mmol), XantPhos (173 mg, 0,30 mmol), e carbonato de cézio (978 mg, 3,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 6 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **209c** (540 mg, 89%) como um

sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 368,0.

EXEMPLO 209D **3-(5-ACETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[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**

[00644] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **209c** (365 mg, 1,0 mmol), Pin₂B₂ (1,26 g, 5,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,10 mmol), X-phos (92 mg, 0,20 mmol), AcOK (294 mg, 3,0 mmol), e dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 60°C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **209d** como um sólido marrom (330 mg, 80%). MS: [M+H]⁺ 414,2.

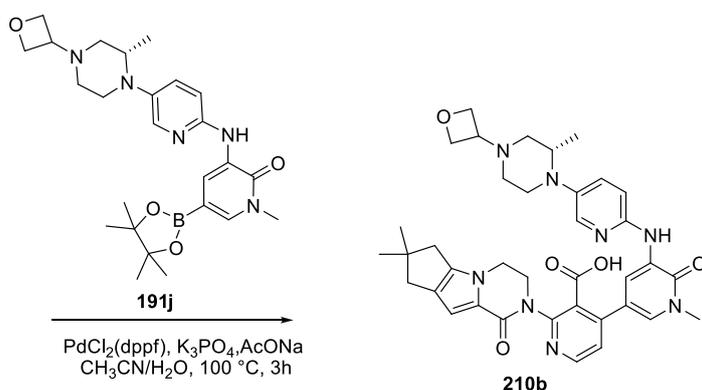
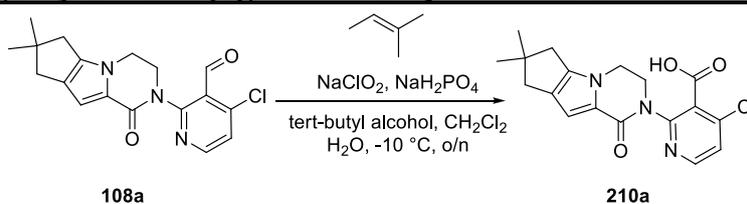
EXEMPLO 209E **ACETATO DE (4-(5-(5-ACETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 209E**

[00645] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **209d** (185 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridina-3-il)metil **113h** (192 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **209e** (150 mg, 48%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 625,4.

EXEMPLO 209 2-[4-[5-[(5-ACETIL-6,7-DIHDRO-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 209

[00646] Uma mistura de **209e** (150 mg, 0,24 mmol) e hidróxido de lítio (58 mg, 2,4 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **209** (75 mg, 53%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 583,3. ¹H NMR (500 MHz, T=80°C, DMSO-*d*₆) δ 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, sobreposto, 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBOXÍLICO 210A



[00647] A uma mistura de 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (500 mg, 1,46 mmol), álcool *terc*-butílico (20 ml), e diclorometano (5 ml) adicionou-se 2-metil-2-butenos (3066 mg, 43,8 mmol). Uma solução aquosa (8 ml) de NaClO₂ (263 mg, 2,92 mmol) e NaH₂PO₄·2 água (683 mg, 4,38 mmol) foi adicionada por gotejamento a -10°C e a mistura de reação foi agitada a -10°C de um dia para o outro. A mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (4 × 20 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em MgSO₄ e concentrado. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **210a** (315 mg, 60%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 360,1.

EXEMPLO 210B ÁCIDO 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBOXÍLICO 210B

[00648] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **210a** (400 mg, 1,1 mmol), (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** (536 mg, 1,1 mmol), PdCl₂(dppf) (81 mg, 0,11 mmol), K₃PO₄ (466 mg, 2,2 mmol), acetato de sódio (216 mg, 2,2 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **210b** como um sólido amarelo (306 mg, 41%). MS-ESI: [M+H]⁺ 679,3.

**EXEMPLO 210 2-(7,7-DIMETIL-4-OXO-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA
[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]PIRIDINA-3-CARBOXAMIDA
210**

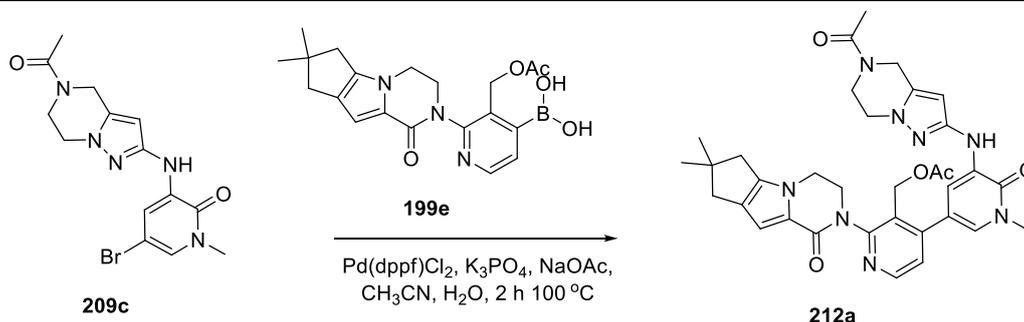
[00649] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml foi carregado com **210b** (300 mg, 0,44 mmol), trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol), e DMF (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. Em seguida, amônia aquosa a 37% (15 ml) foi adicionada lentamente e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h adicionais. A mistura foi tratada com 20 ml água e extraída com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **210** (98 mg, 33%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 678,3. ¹H NMR (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-TETRAHIDROCICLOPENTA
[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]PIRIDINA-3-
CARBOXAMIDA 211**

[00650] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com ácido 2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-[1-metil-5-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazín-1-il]piridin-2-il}amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]piridina-3-carboxílico **210b** (300 mg, 0,44 mmol),

trietilamina (1 ml), DMAP (5 mg, 0,040 mmol), HATU (250 mg, 0,66 mmol), e DMF (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. Em seguida, CH₃NH₂ (27 mg, 0,88 mmol) foi adicionado lentamente e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h adicionais. A mistura foi tratada com água (20 ml) e extraída com diclorometano (20 ml X 3). O extrato orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **211** (106 mg, 35%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 692,5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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, sobreposto, 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^{2,6}]-DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL}METIL 212A



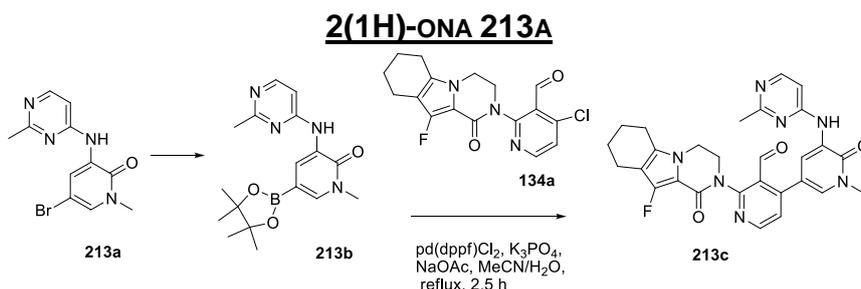
[00651] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (185 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}boronic **199e** (200

mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,050 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **212a** (180 mg, 56%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 639,3.

EXEMPLO 212 **3-[4-[5-[(5-ACETIL-6,7-DIHDRO-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 212**

[00652] Uma mistura de **212a** (180 mg, 0,28 mmol) e hidróxido de lítio (67 mg, 2,8 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **212** (70 mg, 42%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 597,3. ¹H NMR (500 MHz, T=80°C, DMSO-*d*₆) δ 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-**



[00653] Seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 196, a reação de 2-metilpirimidin-4-amina (2,0 g, 18,3 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (9,6 g, 36 mmol) produziu **213a** como um sólido amarelo (2,3 g, 43,4%). MS: [M+H]⁺ 295. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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

[00654] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com bis (pinacolato) diboron (689 mg, 2,61 mmol), 1,4-dioxano (30 ml), **213a** (307 mg, 1,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,050 mmol), X-phos (48 mg, 0,10 mmol), e acetato de potássio (305 mg, 3,12 mmol). A mistura foi aquecida a 65°C durante 6 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para produzir **213b** (300 mg, 84%) como um sólido marrom. MS: [M+H]⁺ 342,2.

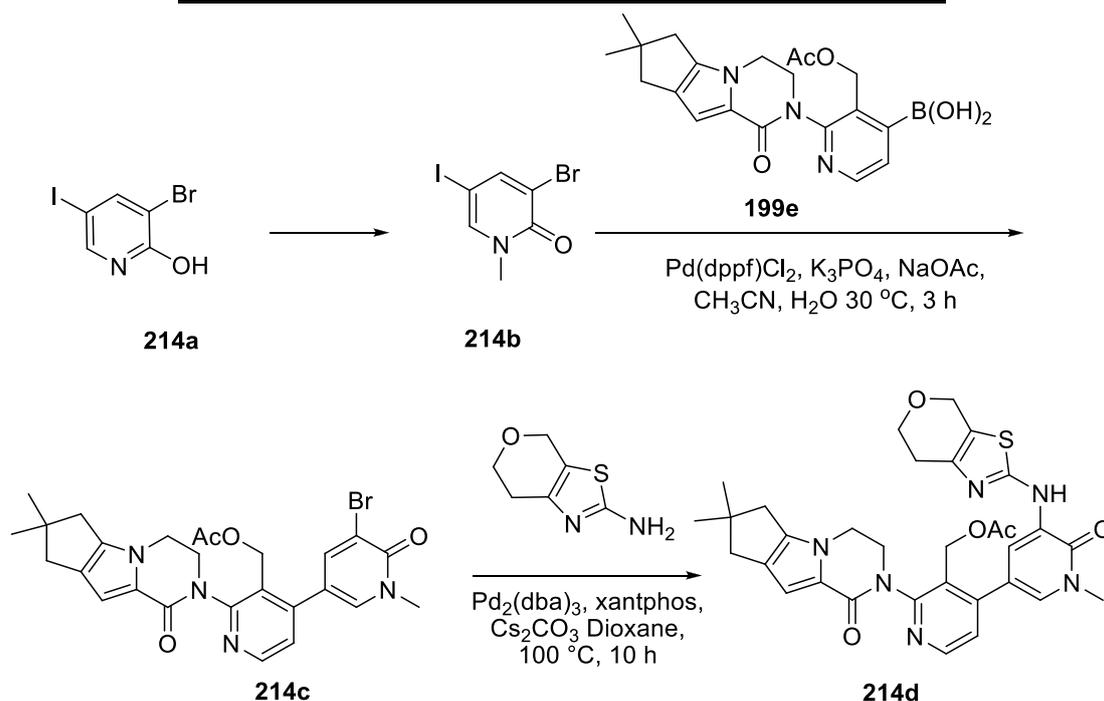
EXEMPLO 213C 2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-5-(2-METILPIRIMIDIN-4-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 213C

[00655] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (150 mg, 0,43 mmol), **213b** (147 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmol), K₃PO₄ (182 mg, 0,86 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2,5 h. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **213c** como um sólido amarelo (130 mg, 57%). MS-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 213

[00656] A uma solução de **213c** (120 mg, 0,23 mmol) a 0°C em metanol (10 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (26 mg, 0,69 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 20 minutos e arrefecida com água (10 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **213** (62 mg, 44 %) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 530,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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-IOPIRIDIN-2-OL 214A



[00657] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com acetonitrila (50 ml), ácido trifluoroacético (10 ml), 3-bromopiridin-2-ol (4,0 g, 11,56 mmol) e N-iodosuccinimida (5,2 g, 11,56 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 h. A mistura foi diluída com água (100 ml) e o sólido branco resultante foi coletado por filtração para produzir **214a** (6,6 g, 96%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 300.

EXEMPLO 214B 3-BROMO-5-iodo-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 214B

[00658] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com DMF (50 ml), **214a** (6,0 g, 20,0 mmol), iodometano (4,26 g, 30,0 mmol), e K₂CO₃ (5,52 g, 40,0 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e diluída com água (200 ml). O sólido branco resultante foi coletado por filtração para produzir **214b** (5,97 g, 95%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 314.

EXEMPLO 214C ACETATO DE [4-(5-BROMO-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]}DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL]METIL 214C

[00659] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]}-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), PdCl₂(dppf) (205 mg, 0,25 mmol), K₃PO₄ (2,12 g, 10,0 mmol), acetato de sódio (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrila (45 ml), e água (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi agitada a 30°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **214c** (580 mg, 22%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 539,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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^{2,6}]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-DIHDRO-PIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL
214D

[00660] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (10 ml), **214c** (150 mg, 0,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,060 mmol), e carbonato de césio (183 mg, 0,56 mmol). Após três ciclos de vácuo/lavagem com argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 10 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **214d** (89 mg, 52%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 615,2.

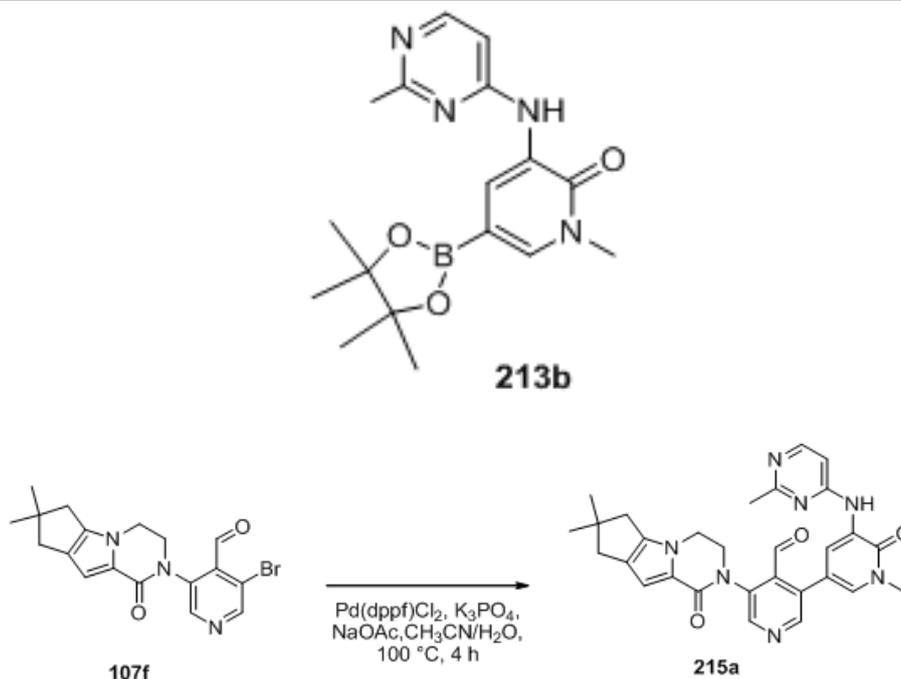
EXEMPLO 214 3-[4-[5-(6,7-DIHDRO-4H-PIRANO[4,3-D]TIAZOL-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 214

[00661] Uma mistura de **214d** (89 mg, 0,14 mmol), hidróxido de lítio (35 mg, 1,45 mmol), e água/THF/*i*-propanol (3 ml /5 ml /5 ml) foi agitada a 30°C durante 2 h. Em seguida, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **214** (45 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 573,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-5-(1-METIL-5-[(2-METILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHDROPYRIDIN-3-IL}PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 215^a

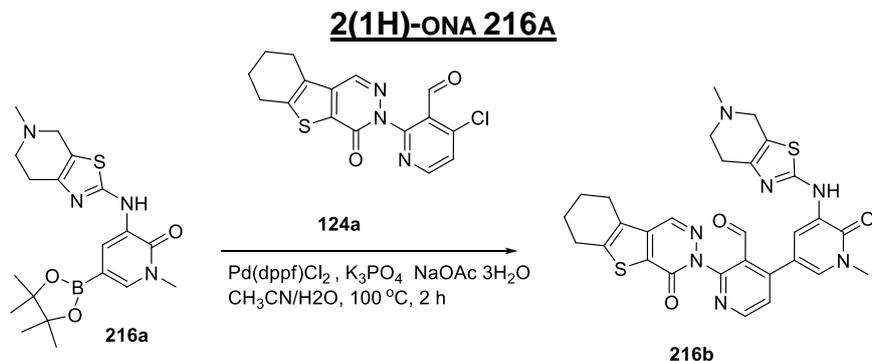


[00662] Um tubo vedado foi carregado com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo-[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-piridina-4-carbaldeído **107f** (210 mg, 0,54 mmol), 1-metil-3-(pirimidin-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona **213b** (177 mg, 0,54 mmol), PdCl₂(dppf) (42 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol), e acetato de sódio (85 mg, 1,0 mmol), acetonitrila (8 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **215a** (150 mg, 53%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 215**

[00663] Uma mistura de **215a** (150 mg, 0,28 mmol) e NaBH₄ (20 mg, 0,50 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a 25°C durante 0,2 h. A mistura foi arrefecida por água (5 ml) e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **215** (80 mg, 53%). MS-ESI: [M+H]⁺ 526,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-TETRAHIDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-ILAMINO)-5-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-**



[00664] 5-Bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **203b** (997 mg, 2,8 mmol) foi dissolvido em dioxano (50 ml), seguido pela adição de f bis(pinacolato)diboron (3,0 g, 12,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14mmol), X-phos (134 mg, 0,28 mmol), e acetato de potássio (823 mg, 8,4 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 2 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão e o

resíduo foi lavado com éter de petróleo (2 x 10 ml) para produzir **216a** como um sólido amarelo (968 mg, 86%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-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^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-5-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**
216B

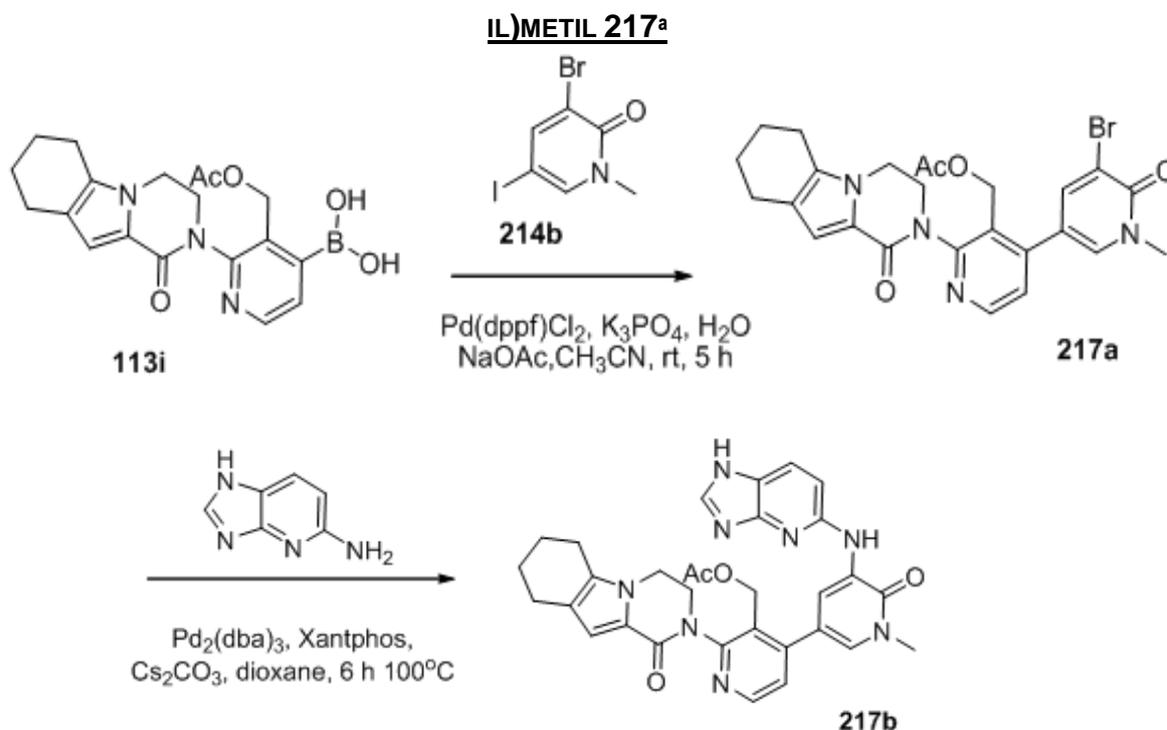
[00665] Um frasco de fundo arredondado equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (138 mg, 0,40 mmol), **216a** (240 mg, 0,60 mmol), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio triidrato (120 mg, 0,80 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **216b** como um sólido amarelo (100 mg, 45%). MS-ESI: [M+H]⁺ 586,2.

EXEMPLO 216 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHDRO-4H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROBENZOTIOFENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA** **216**

[00666] A uma solução de **216b** (100 mg, 0,15 mmol) em metanol (6 ml) adicionou-se NaBH₄ (18 mg, 0,45 mmol). A mistura de reação foi agitada a 30°C durante 1 h e arrefecida com salmoura (10 ml). Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 20 ml) e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **216** como um sólido branco (40 mg, 40%). MS-ESI:

[M+H]⁺ 588,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-



[00667] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (766 mg, 2,0 mmol), 3-bromo-5-iodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (626 mg, 2,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (164 mg, 0,20 mmol), acetato de sódio (328 mg, 4,0 mmol), K₃PO₄ (848 mg, 4,0 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **217a** (700 mg, 67%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 525,2.

EXEMPLO 217B ACETATO DE (4-(5-(1H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 217B

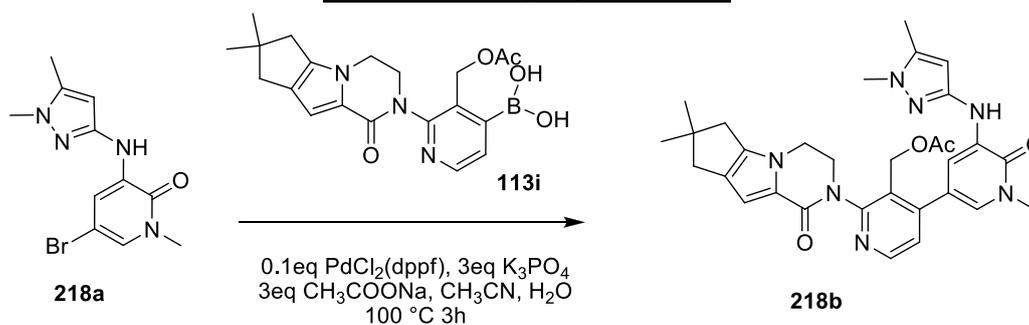
[00668] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com **217a** (158 mg, 0,30 mmol), 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina (80 mg, 0,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,061 mmol), carbonato de césio (200 mg, 0,60 mmol), e 1,4-dioxano (5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C durante 6 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **217b** (40 mg, 23%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 217

[00669] Uma mistura de **217b** (40 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de lítio (26 mg, 0,70 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **217** (15 mg, 40%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 537,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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



[00670] Uma solução de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona (2,8 g, 9,9 mmol) em DMF anidroso (10 ml) foi tratada com uma dispersão a 60% de NaH em óleo mineral (0,51 g, 13 mmol) enquanto agitada sob nitrogênio. Após a efervescência, a reação foi agitada durante 30 minutos adicionais. Neste momento, a reação foi tratada com iodometano (0,98 g, 7,0 mmol) com agitação contínua sob nitrogênio durante 2 horas. Adicionou-se água (50 ml) lentamente e a mistura foi filtrada. O filtrado foi extraído com acetato de etila (3 x 30 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea em coluna eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **218a** (0,70 g, 24%). MS: [M+H]⁺ 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 218B

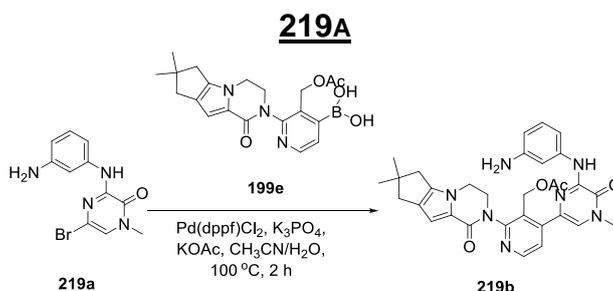
[00671] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **218a** (130 mg, 0,44 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclo-penta [4,5]pirrolo [1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (175 mg, 0,44 mmol), PdCl₂(dppf) (36 mg, 0,044 mmol), K₃PO₄ (343 mg, 1,32 mmol), acetato de sódio (108 mg, 1,32 mmol),

acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **218b** como um sólido vermelho (103 mg, 42%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 218**

[00672] Uma mistura de **218b** (103 mg, 0,17 mmol), hidróxido de lítio (42 mg, 1,75 mmol), THF (3 ml), *i*-propanol (2 ml), e água (1 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (4 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (10 ml X 2) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **218** (29 mg, 48%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 528,4. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,24-4,16 (m, 3 H), 3,86-3,84 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 2,62-2,56 (m, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

EXEMPLO 219A **3-(3-AMINOFENILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRAZIN-2(1H)-ONA**



[00673] A uma solução de 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (536 mg, 2,0 mmol) e benzeno-1,3-diamino (324 mg, 3,0 mmol) em isopropanol

(18 ml) adicionou-se trietilamina (2,8 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C de um dia para o outro. Em seguida, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida para produzir **219a** (480 mg, 81%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 295,0.

EXEMPLO 219B ACETATO DE (4-{6-[(3-AMINOFENIL)AMINO]-4-METIL-5-OXO-4,5-DIHDROPIRAZIN-2-IL}-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 219B

[00674] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **219a** (480 mg, 1,62 mmol), ácido (3-(acetóxi metil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (1,61 g, 4,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (134 mg, 0,162 mmol), acetato de potássio (318 mg, 3,24 mmol), K₃PO₄ (706 mg, 3,24 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (8 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 acetato de etila/metanol para produzir **219b** (354 mg, 38%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 568,3.

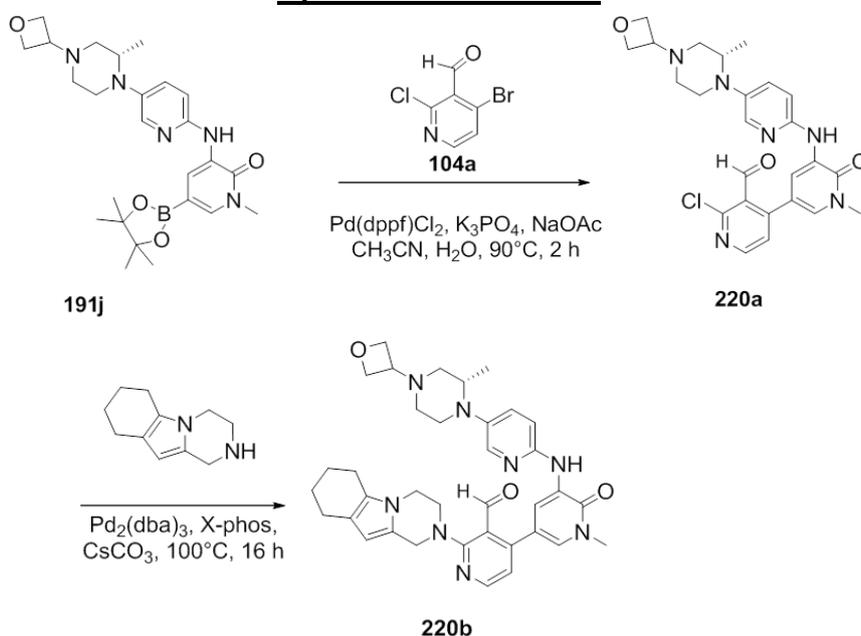
EXEMPLO 219 3-[4-[6-(3-AMINOANILINO)-4-METIL-5-OXO-PIRAZIN-2-IL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO [3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 219

[00675] Uma mistura de **219b** (283,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de lítio monohidrato (630 mg, 15,0 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 8 ml) e água (2 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água (3 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **219** (170 mg, 79%) como um sólido

amarelo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 526,4. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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-DIHIPIDRIDIN-3-

IL)NICOTINALDEÍDO 220a



[00676] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldeído **104a** (1,02 g, 1,5 eq., 4,67 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (130 mg, 0,05 eq., 0,16 mmol), K_3PO_4 (1,32 g, 2 eq., 6,22 mmol), acetato de sódio (510 mg, 2,0 eq., 6,22 mmol), acetonitrila (35 ml), e água (1,0 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão

reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/etanol para produzir **220a** (1,1 g, 71%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 495,3.

EXEMPLO 220B (S)-2-(3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 220B

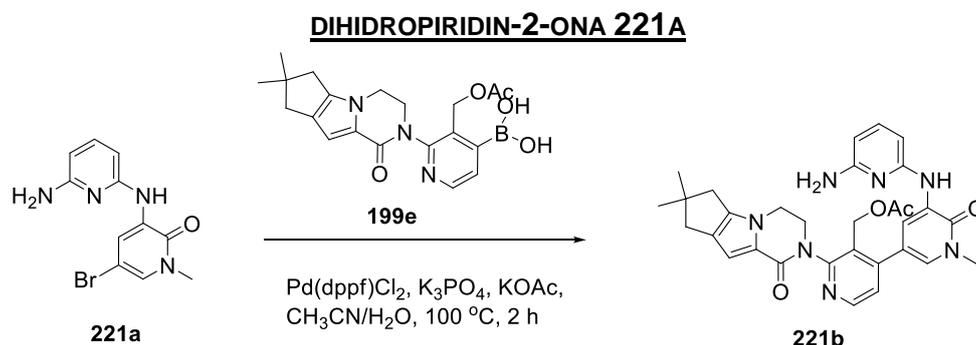
[00677] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **220a** (300 mg, 1,0 eq., 0,61 mmol), 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidropirazino[1,2-a]indola (128 mg, 1,2 eq., 0,73 mmol), Pd₂(dba)₃ (55 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), X-Phos (30 mg, 0,1 eq., 0,060 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 2,0 eq., 1,22 mmol), e dioxano (15,0 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 16 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/EtOH para produzir **220b** (100 mg, 26%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 635,3.

EXEMPLO 220 5-[2-(3,4,6,7,8,9-HEXAIDRO-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

[00678] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml foi carregado com **220b** (100 mg, 1,0 eq., 0,15 mmol), NaBH₄ (30 mg, 5,0 eq., 0,75 mmol), metanol (5 ml), e diclorometano (5 ml). A mistura foi agitada a 0°C durante 10 min e arrefecida com água (5 ml). Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir o composto título (10 mg, 10%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 637,5. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-



[00679] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (20 ml), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,06 g, 4,0 mmol), piridina-2,6-diamina (872 mg, 8,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (732 mg, 0,80 mmol), XantPhos (462,4 mg, 0,80 mmol), e carbonato de céσιο (2,6 g, 8,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 1 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 acetato de etila/metanol para produzir **221a** (570 mg, 48%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 295,0.

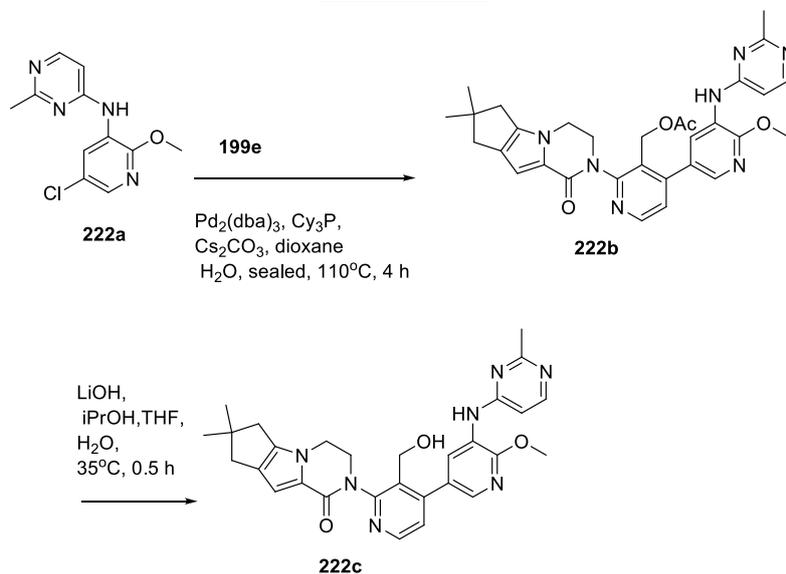
**EXEMPLO 221B ACETATO DE (4-{5-[(6-AMINOPIRIDIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-
OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL}-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO
[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 221B**

[00680] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com **221a** (354 mg, 1,2 mmol), ácido (3-(acetóxi metil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (1,20 g, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (99 mg, 0,12 mmol), acetato de potássio (235 mg, 2,4 mmol), K₃PO₄ (532 mg, 2,4 mmol), acetonitrila (12 ml), e água (10 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 acetato de etila/metanol para produzir **221b** (210 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA [3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 221

[00681] Uma mistura de **221b** (181 mg, 0,32 mmol) e hidróxido de lítio monohidrato (148 mg, 3,2 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 6 ml) e água (1,5 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **221** (82 mg, 49%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 526,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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**

[00682] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (30 ml), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (865 mg, 3,9 mmol), 2-metilpirimidin-4-amina (327 mg, 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 mg, 0,30 mmol), XantPhos (173,4 mg, 0,30 mmol), e carbonato de céσιο (1,96 g, 6,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 5 h. Após este momento, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 5:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **222a** (555 mg, 74%) como um sólido branco. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251,0.

EXEMPLO 222B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO
[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{6-METOXI-5-[(2-METILPIRIMIDIN-4-
IL)AMINO]PIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 222B

[00683] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **222a** (550 mg, 2,2 mmol), ácido (3-(acetóxi metil)-2-(7,7-

dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (2,18 g, 5,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (201 mg, 0,22 mmol), tricicloexilfosfina (84 mg, 0,30 mmol), Cs₂CO₃ (1,43 g, 4,4 mmol), dioxano (12 ml), e água (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 acetato de etila/metanol para produzir **222b** (310 mg, 25%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 222c**

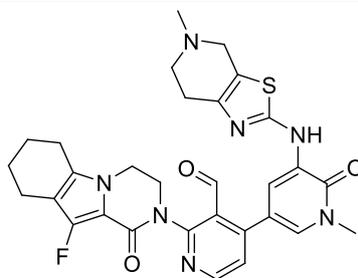
[00684] A mistura **222b** (283,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de lítio monohidrato (630 mg, 15,0 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) e água (2,5 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água (3 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **222c** (240 mg, 92%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 222**

[00685] A uma solução de **222c** (226 mg, 0,43 mmol) em dioxano (8 ml) adicionou-se HCl concentrado (1,1 ml). A reação foi agitada a 100°C durante 1 h. Em seguida, a mistura teve seu pH ajustado para 7,0 introduzindo-se NaHCO₃ saturado aquoso. A mesma foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e o extrato combinado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase

reversa para produzir **222** (30 mg, 14%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-5-(5-METIL-4,5,6,7-TETRAHIDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 223A



223a

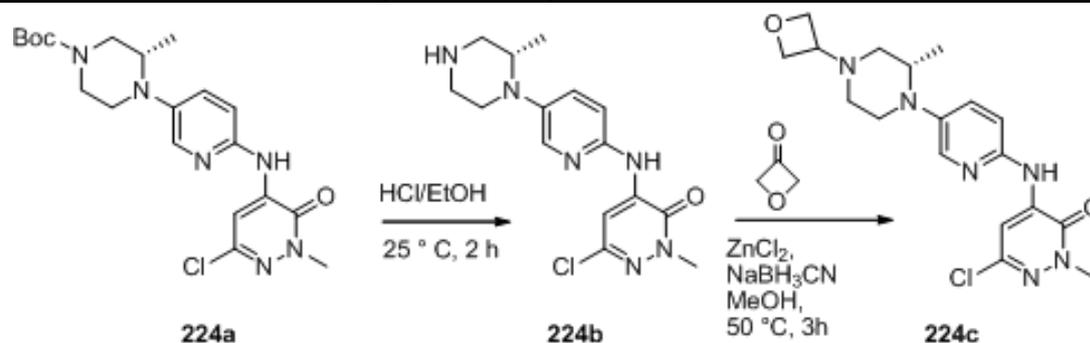
[00686] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **216a** (200 mg, 0,50 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (174 mg, 0,50 mmol), K_3PO_4 (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (21 mg, 0,025 mmol), e acetonitrila/água(15/1 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C durante 1 h sob proteção de N_2 . A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 ,

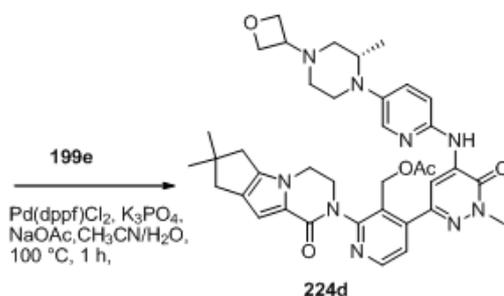
filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (70/1 a 30/1) para produzir **223a** (167 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 588,1.

EXEMPLO 223 10-FLUORO-2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHI-DRO-4H-TIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 223

[00687] O composto **223a** (160 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em metanol (30 ml), seguido pela adição de NaBH_4 (31 mg, 0,82 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 min e, então, arrefecida com água (10 ml). A mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 30 ml). A fase orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **223** (56 mg, 35%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 590,2. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 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 (S)-TERC-BUTIL 4-(6-(6-CLORO-2-METIL-3-OXO-2,3-DIHI-DROPIRIDAZIN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 224a





[00688] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com (*S*)-*tert*-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato **191f** (2,5 g, 8,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,2 g, 10,0 mmol), XantPhos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibenzilideno acetona)dipaládio(0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (5,5 g, 17 mmol), e 1,4-dioxano (100 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2,5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1 a 30:1) para produzir **224a** como um sólido amarelo pálido (3,2 g, 86%). MS-ESI: [M+H]⁺ 435,1.

EXEMPLO 224B (S)-6-CLORO-2-METIL-4-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDAZIN-3(2H)-ONA 224B

[00689] Uma mistura de **224a** (3,0 g, 6,9 mmol) e 4,0M HCl/etanol (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **224b** bruto como um sólido amarelo (2,5 g, 98%), que foi usado para a próxima etapa sem purificação adicional. MS-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

[00690] Uma mistura de **224b** (2,3 g, 6,8 mmol), oxetan-3-ona (1,4 g, 20,0 mmol), NaBH₃CN (620 mg, 10 mmol), e cloreto de zinco (1,36 g, 10

mmol) em metanol (20 ml) foi agitada a 50°C durante 3 horas. A mistura foi adicionada à água (40 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **224c** (2,0 g, 75%). MS-ESI: [M+H]⁺ 391,2.

EXEMPLO 224D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 224D

[00691] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **224c** (200 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,025 mmol), acetato de sódio (74 mg, 0,90 mmol), K₃PO₄ (191 mg, 0,90 mmol), e acetonitrila/água (6:1, 3,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **224d** (180 mg, 51%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 708,3.

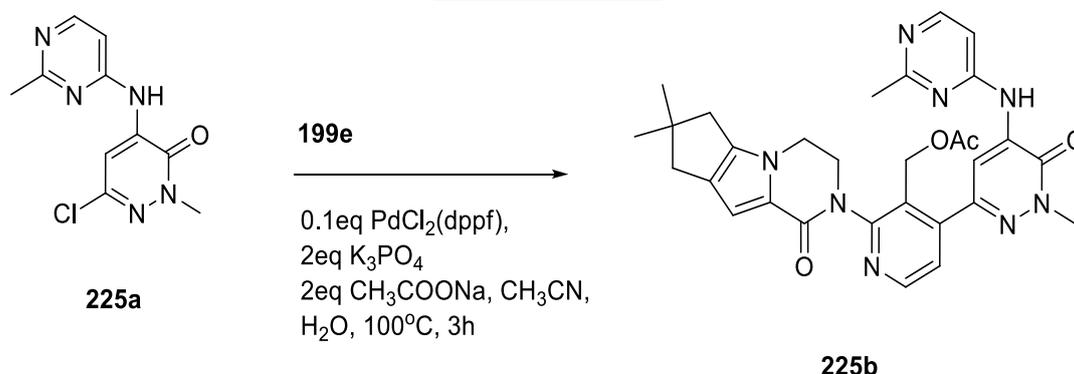
EXEMPLO 224 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(2S)-2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 224

[00692] Uma mistura de **224d** (180 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de lítio (72 mg, 3,0 mmol) em *i*-propanol/THF (5/3 ml) e água (2 ml) foi agitada a 35°C durante 0,2 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo

foi extraído com acetato de etila (10 ml X 2). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por Combiflush de fase reversa eluindo com NH_4HCO_3 a 0,3% em água/acetonitrila para produzir **224** (54 mg, 33%) como um sólido branco. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 666,3. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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



[00693] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 2-metilpirimidin-4-amina (330 mg, 3,03 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (675 mg, 3,03 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (274 mg, 0,30 mmol), XantPhos (143 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (2960 mg, 9,09 mmol), e dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C de um dia para o outro. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **225a** como um sólido amarelo (560 mg, 73%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252,1.

EXEMPLO 225B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(2-METILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 225B

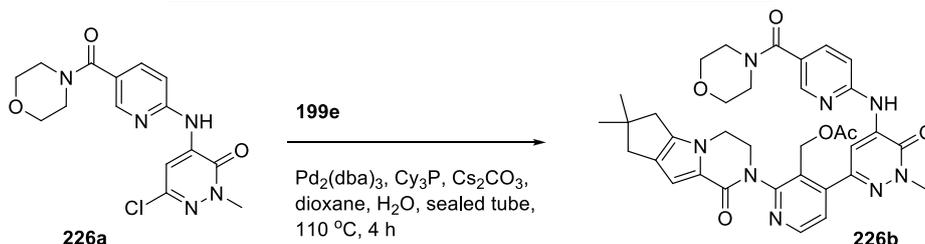
[00694] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **225a** (200 mg, 0,80 mmol), ácido (3-(acetóxi metil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahydro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (318 mg, 0,80 mmol), PdCl₂(dppf) (65,3 mg, 0,080 mmol), K₃PO₄ (624 mg, 2,4 mmol), acetato de sódio (200 mg, 2,4 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **225b** como um sólido vermelho (150 mg, 47%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 225

[00695] Uma mistura de **225b** (120 mg, 0,21 mmol), hidróxido de lítio (59 mg, 2,11 mmol), THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), e água (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (3 ml). Em seguida, a mesma foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **225** como um sólido branco (29 mg, 48%). MS-ESI: [M+H]⁺ 527,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (t, *J* = 1,5 Hz,

1 H), 4,67 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,20 (bs, 2 H), 3,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,62-2,58 (m, 2 H), 2,50-2,49 (m, abaixo do pico de solvente, 2H), 2,40 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

EXEMPLO 226A 6-CLORO-2-METIL-4-({5-[(MORFOLIN-4-IL)CARBONIL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-2,3-DIHDROPIRIDAZIN-3-ONA 226A



[00696] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona **111a** (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,35 g, 15,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (915 mg, 1,0 mmol), XantPhos (578 mg, 1,0 mmol), e carbonato de céσιο (6,52 g, 20 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 8 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 20 ml). O filtrado combinado foi seco em Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para produzir **226a** (2,45 g, 51%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 350,1.

EXEMPLO 226B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL} -4-[1-METIL-5-({5-[(MORFOLIN-4-IL)CARBONIL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDRO-PIRIDAZIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 226B

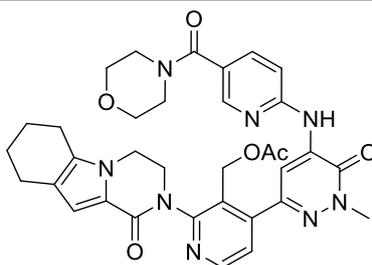
[00697] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com **226a** (279 mg, 0,80 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (1,53 g, 3,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (73,2 mg, 0,080 mmol), tricloexil-fosfina (44,6 mg, 0,16 mmol), carbonato de céσιο (521,6 mg, 1,6 mmol),

1,4-dioxano (10 ml), e água (8 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 110°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 acetato de etila/metanol para produzir **226b** como um sólido amarelo (120 mg, 23%). MS-ESI: [M+H]⁺ 667,3.

EXEMPLO 226 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-(MORFOLINE-4-CARBONIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 226

[00698] Uma mistura de **226b** (120 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de lítio monodrato (227 mg, 5,4 mmol) em *i*-propanol/THF/água (3 ml /3 ml /2 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **226** como um sólido branco (53 mg, 47%). MS-ESI: [M+H]⁺ 625,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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, sobreposto, 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-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL]-2-{1-OXO-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-PIRAZINO[1,2-A]INDOL-2-IL}PIRIDIN-3-IL}METIL 227A



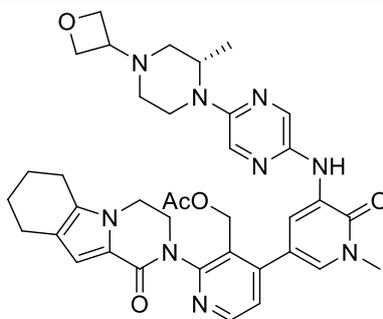
227a

[00699] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com 6-cloro-2-metil-4-((5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazin-3-ona **226a** (244 mg, 0,70 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (558 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0,070 mmol), tricicloexilfosfina (39 mg, 0,14 mmol), carbonato de césio (456 mg, 1,4 mmol), 1,4-dioxano (7 ml), e água (6 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 110°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 acetato de etila/metanol para produzir **227a** como um sólido amarelo (290 mg, 63%). MS-ESI: [M+H]⁺ 653,3.

EXEMPLO 227 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(MORFOLINE-4-CARBONIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 227

[00700] Uma mistura de **227a** (131 mg, 0,20 mmol) e hidróxido de lítio-1 água (120 mg, 2,0 mmol) em *i*-propanol/THF/água (4 ml /4 ml /2 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **227** como um sólido branco (75 mg, 62%). MS-ESI: [M+H]⁺ 611,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, sobreposto, 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 228A



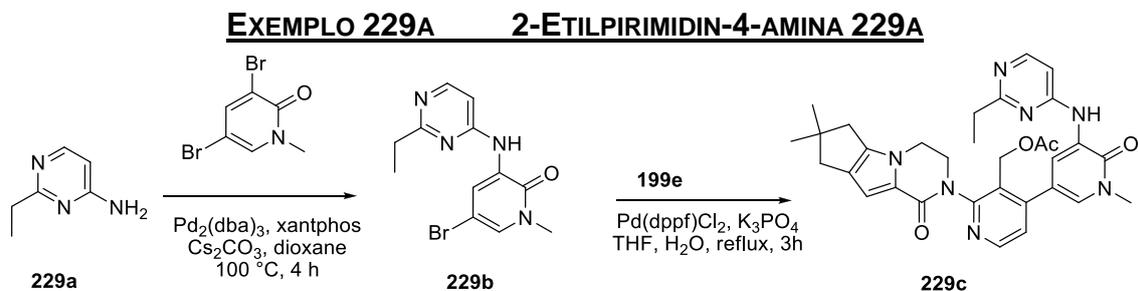
228a

[00701] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com ácido (S)-5-bromo-1-metil-3-(5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pirazin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,21 mmol) **191i**, 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (80,4 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17,2 mg, 0,021 mmol), K₃PO₄ (89 mg, 0,42 mmol), acetato de sódio (57,1 mg, 0,42 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **228a** como um sólido marrom (60 mg, 42%). MS-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 228

[00702] Uma mistura de **228a** (50 mg, 0,070 mmol) e hidróxido de lítio (43 mg, 1,8 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 35°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão

reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **228** (10 mg, 21%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 652,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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, sobreposto, 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, sobreposto, 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).



[00703] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 2-cloropirimidin-4-amina (2,60 g, 20,0 mmol), trietilborano (20,0 ml, 1,0 M em THF, 20,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (816 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (13,0 g, 40,0 mmol), água (2 ml), e tetrahydrofurano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 14 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **229a** como um sólido amarelo (600 mg, 24%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 124,3.

EXEMPLO 229B 5-BROMO-3-(2-ETILPIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 229B

[00704] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com **229a** (246 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (534 mg, 2,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,20 mmol), XantPhos (231 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **229b** como um sólido branco-sujo (308 mg, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 309,1.

EXEMPLO 229C ACETATO DE (2'-(7,7-DIMETIL-1-OXO-3,4,7,8-TETRAHIDRO-1H-CICLOPENTA-[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-2(6H)-IL)-5-((2-ETILPIRIMIDIN-4-IL)AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4'-BIPYRIDIN]-3'-IL)METIL 229C

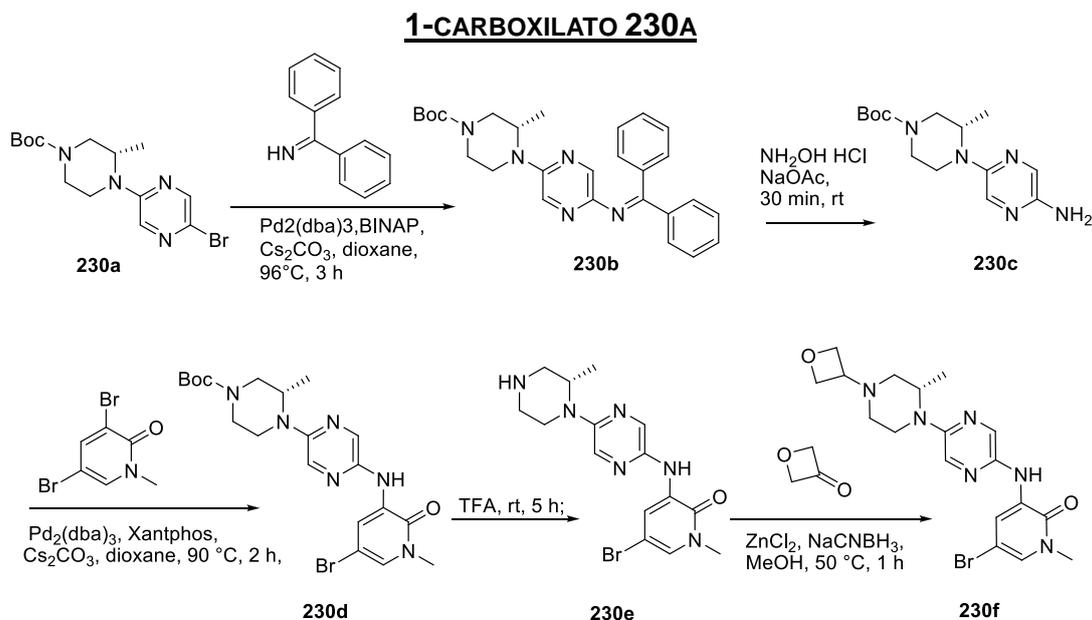
[00705] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **229b** (277 mg, 0,90 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (358 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (74 mg, 0,090 mmol), K₃PO₄ (381 mg, 1,80 mmol), água (2 ml), e tetrahidrofurano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/ metanol para produzir **229c** como um sólido branco (291 mg, 50%). MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 229

[00706] A uma solução de **229c** (291 mg, 0,45 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) e água (2 ml) adicionou-se hidróxido de lítio (48 mg, 2,0

mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **229** (165 mg, 61%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 540,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 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, sobreposto, 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, sobreposto, 9H).

EXEMPLO 230A (S)-TERC-BUTIL 4-(5-BROMOPIRAZIN-2-IL)-3-METILPIPERAZINA-



[00707] Uma mistura de (S)-*tert*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (6,0 g, 30 mmol) e 2,5-dibromopirazina (14,1 g, 60 mmol) foi agitada a 80°C durante 15 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (10:1 a 2:1) para produzir **230a** como um sólido amarelo (1,14 g, 19%). MS: $[M+H]^+$ 359,1.

EXEMPLO 230B (S)-TERC-BUTIL 4-(5-(DIFENILMETILENEAMINO) PIRAZIN-2-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 230B

[00708] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único

de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **230a** (2,6 g, 7,3 mmol), difenilmetanimina (1,3 g, 7,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (669 mg, 0,73 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (968 mg, 1,46 mmol), Cs₂CO₃ (4,7 g, 14,6 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 96°C durante 3 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (10:1 a 3:1) para produzir **230b** como um óleo vermelho (3,3 g, 75 %). MS: [M+H]⁺ 458,3.

EXEMPLO 230C (S)-TERC-BUTIL 4-(5-AMINOPIRAZIN-2-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 230C

[00709] A uma solução de **230b** (3,3 g, 7,2 mmol) em metanol (25 ml) adicionaram-se acetato de sódio (708 mg, 8,6 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (907 mg, 8,6 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **230c** como um óleo amarelo (1,35 g, 64%). MS: [M+H]⁺ 294,3.

EXEMPLO 230D (S)-TERC-BUTIL 4-(5-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 230D

[00710] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **230c** (1,25 g, 4,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,4 g, 12,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (394 mg, 0,43 mmol), Xantphos (497 mg, 0,86 mmol), Cs₂CO₃ (4,7 g, 14,6 mmol), e 1,4-dioxano (80 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **230d** (1,9 g, 72 %). MS: [M+H]⁺ 481,2.

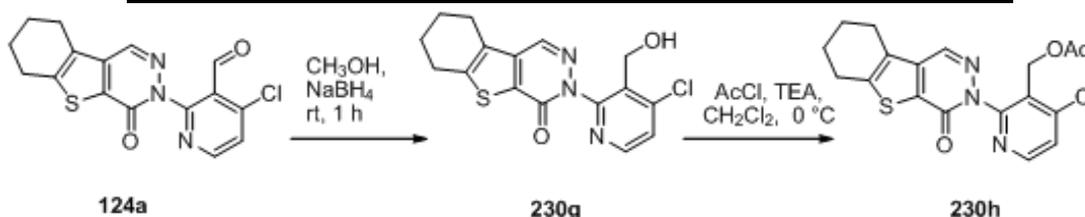
EXEMPLO 230E (S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 230E

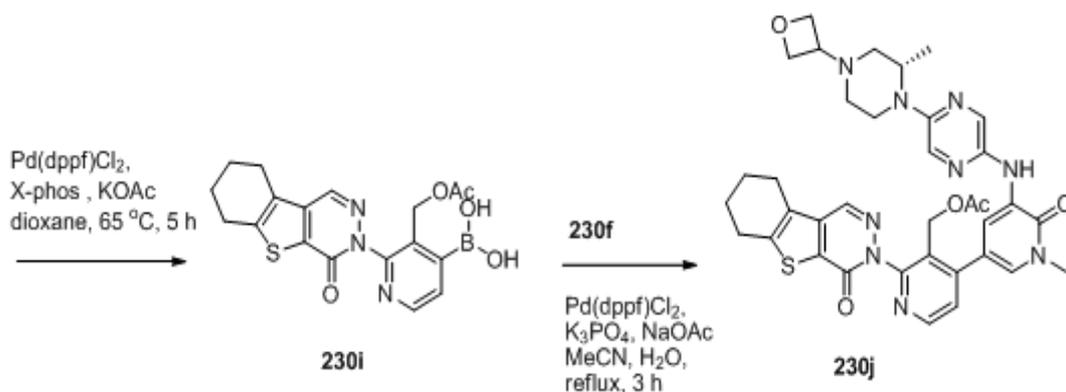
[00711] Uma mistura de **230d** (1,9 g, 3,97 mmol) e ácido trifluoroacético (4 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **230e** bruto (1,45 g, 97 %), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 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

[00712] Uma mistura de **230e** (2,0 g, 5,3 mmol), oxetan-3-ona (763 mg, 10,6 mmol), NaBH₃CN (835 mg, 13,3 mmol), e cloreto de zinco (1,8 g, 13,3 mmol) em metanol (60 ml) foi agitada a 50°C durante 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se água e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para produzir **230f** como um óleo amarelo (1,6 g, 70%). MS: [M+H]⁺ 437,2.

EXEMPLO 230G 5-[4-CLORO-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL]-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-6-ONA 230G





[00713] Uma mistura de 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (797 mg, 2,31 mmol), NaBH₄ (263 mg, 6,92 mmol), e CH₃OH (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mistura de reação foi arrefecida com água (30 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 30 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica eluindo com 5:1 para produzir **230g** (649 mg, 81%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 348,1.

EXEMPLO 230H ACETATO DE (4-CLORO-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDIN-3-IL)METIL 230H

[00714] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com **230g** (597 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), e trietilamina (5 ml). A solução foi agitada a 0°C durante 0,5 h e cloreto de acetila (135 mg, 1,72 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 2,5 h adicionais. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 9:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **230h** (602 mg, 90%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 390,1.

EXEMPLO 230I ACETATO DE 4-(DIHIDROXIBORANIL)-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO-[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDIN-3-IL]METIL 230I

[00715] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **230h** (595 mg, 1,53 mmol), Pin₂B₂ (1,94 g, 7,65 mmol), PdCl₂(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato de potássio (304 mg, 3,1 mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com éter de petróleo para produzir **230i** (409 mg, 67%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-5-IL}PIRIDIN-3-IL}METIL

230J

[00716] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **230f** (100 mg, 0,23 mmol), **230i** (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol), acetato de sódio (63 mg, 0,46 mmol), K₃PO₄ (98 mg, 0,46 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 3 h. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **230j** como um sólido amarelo (90 mg, 55%). MS-ESI: [M+H]⁺ 710,2.

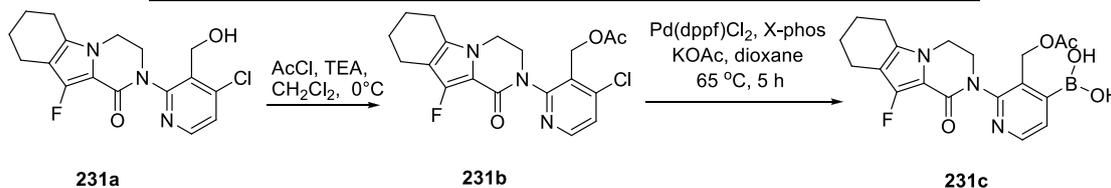
EXEMPLO 230 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(2S)-2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROBENZOTIOFENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA **230**

[00717] Uma mistura de **230j** (80 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de lítio (27 mg, 1,1 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 10 ml) e água (2 ml) foi agitada

a 35°C durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **230** (34 mg, 45%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 668,2. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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, sobreposto, 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, sobreposto, 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1(2H)-ONA 231A



[00718] Uma mistura de 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (800 mg, 2,31 mmol), NaBH_4 (263 mg, 6,92 mmol), e metanol (50 ml) foi agitada a 0°C durante 1 h. Em seguida, a mistura de reação foi arrefecida com água (30 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 30 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica eluindo com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **231a** (650 mg, 81%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 340,1.

EXEMPLO 231B ACETATO DE (4-CLORO-2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-

HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 231B

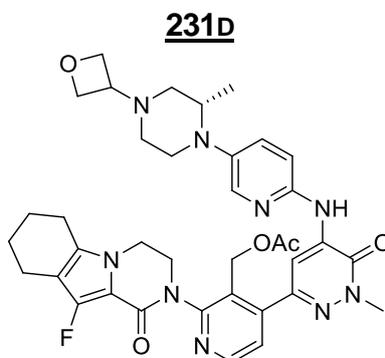
[00719] Um frasco de fundo arredondado foi carregado com

231a (600 mg, 1,72 mmol), diclorometano (50 ml), e trietilamina (5 ml). A solução foi agitada a 0°C durante 0,5 h e cloreto de acetila (135 mg, 1,72 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 2,5 h adicionais. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 9:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **231b** (605 mg, 90%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 392,1.

EXEMPLO 231C **ÁCIDO 3-(ACETOXIMETIL)-2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-4-ILBORÔNICO 231C**

[00720] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **231b** (600 mg, 1,53 mmol), Pin₂B₂ (1,94 g, 7,65 mmol), PdCl₂(dppf) (65 mg, 0,080 mmol), X-Phos (73 mg, 0,15 mmol), acetato de potássio (304 mg, 3,1 mmol), e dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com éter de petróleo para produzir **231c** (412 mg, 67%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 402,1.

EXEMPLO 231D **ACETATO DE (S)-2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[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-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL**



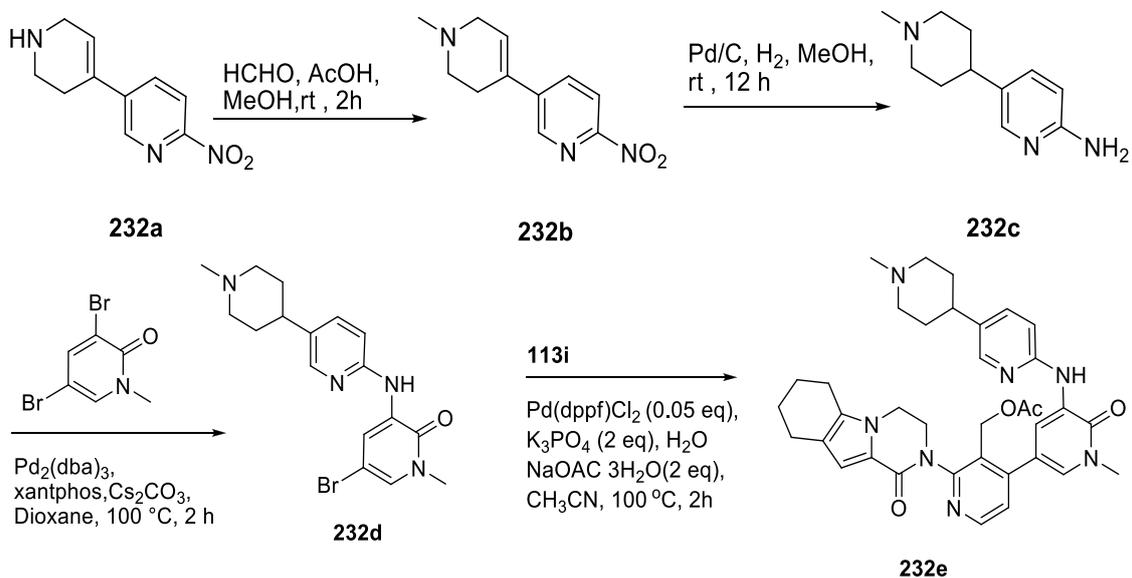
231d

[00721] Um frasco de fundo arredondado equipado com um

condensador de refluxo foi carregado com **231c** (200 mg, 0,50 mmol), (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 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (98 mg, 1,0 mmol), acetonitrila (30 ml), e água (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **231d** como um sólido amarelo (213 mg, 60%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 231

[00722] Uma mistura de **231d** (150 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de lítio (51 mg, 2,1 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 10 ml) e água (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **231** (83 mg, 59%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 670,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)PIRIDINA 232A

[00723] Uma mistura de *tert*-butil 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato **200a** (2,0 g, 6,6 mmol) em HCl/dioxano (20 ml, 4M) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com acetato de etila (3 x 7 ml) para produzir **232a** como um sólido amarelo (1,0 g, 74%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.

EXEMPLO 232B 5-(1-METIL-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDIN-4-IL)-2-NITROPIRIDINA**232B**

[00724] A uma solução de **232a** (1,2 g, 5,8 mmol) em CH_3OH (25 ml) adicionou-se HCHO (1 ml, 35 mmol) e ácido acético (1 ml), seguido pela adição de NaBH_4CN_3 (1,0 g, 12 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por Combiflush de fase reversa eluindo com NH_4HCO_3 a 0,3% em água/acetonitrila para produzir **232b** como um sólido amarelo (1,0 g, 78%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 220.

EXEMPLO 232C 5-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-AMINA 232C

[00725] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **232b** (2,0 g, 9,0 mmol), paládio a

10% em carbono (50% úmido, 200 mg), e metanol (40 ml). O frasco foi evacuado, carregada com gás hidrogênio, e agitada sob hidrogênio em temperatura ambiente durante 12 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio foi carregado ao frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **232c** (1,6 g, 92,5%), que foi usado diretamente na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 192.

EXEMPLO 232D **5-BROMO-1-METIL-3-(5-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 232D**

[00726] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **232c** (1,5 g, 7,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 7,9 mmol), carbonato de céσιο (5,0 g, 16 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão resultante durante 30 minutos, XantPhos (455 mg, 0,79 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (718 mg, 0,79 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C durante 2 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (3 x 20 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **232d** como um sólido marrom (1,5 g, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 377.

EXEMPLO 232E **ACETATO DE (4-(1-ETIL-5-(5-(1-METILPIPERIDIN-4-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 232E**

[00727] Um frasco de fundo arredondado equipado com um

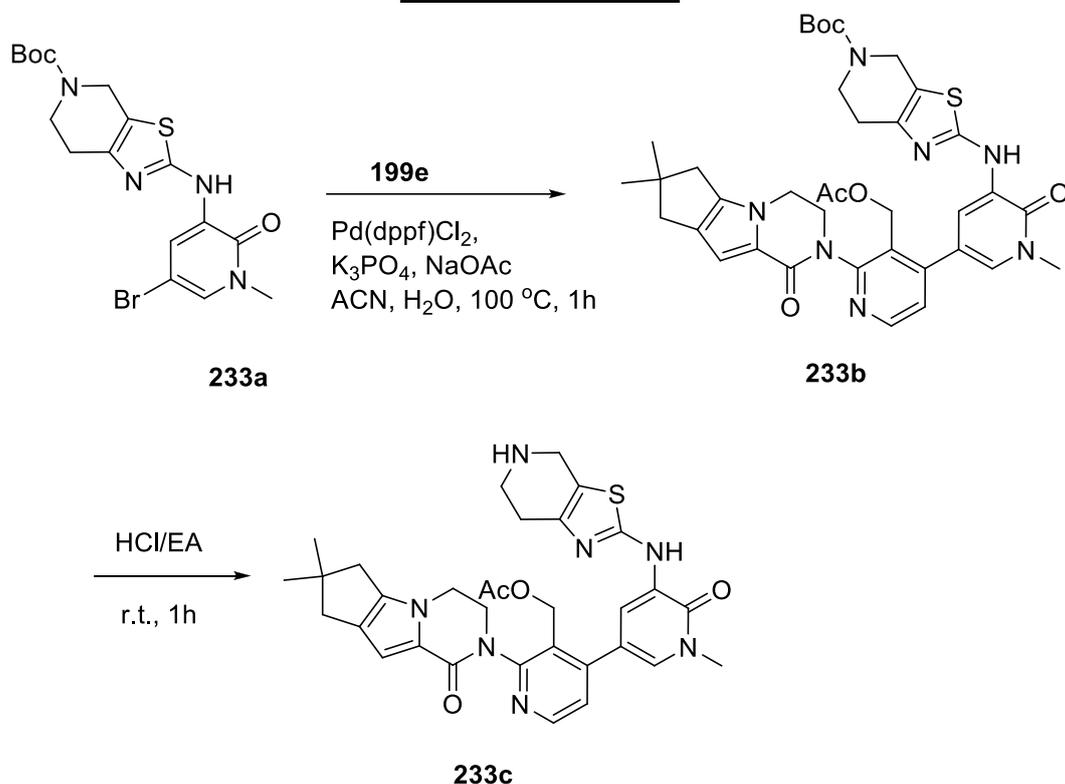
condensador de refluxo foi carregado com **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (191 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,024 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio triidrato (120 mg, 0,80 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/CH₃OH para produzir **232e** como um sólido amarelo (180 mg, 55%). MS-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA** **232**

[00728] Uma mistura de **232e** (180 mg, 0,30 mmol) e hidróxido de lítio (130 mg, 3,0 mmol) em THF/ *i*-propanol (6:3, 9 ml) e água (3 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 20 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para **232** (55 mg, 35 %) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 594,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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, sobreposto, 8H).

EXEMPLO 233A TERC-BUTIL 2-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-6,7-DIHDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDINA-5(4H)-

CARBOXILATO 233A



[00729] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com *tert*-butil 2-amino-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato (600 mg, 2,35 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (942 mg, 3,53 mmol), Pd₂(dba)₃ (214 mg, 0,235 mmol), Xantphos (270,5 mg, 0,47 mmol), Cs₂CO₃ (1,53 g, 4,7 mmol), e dioxano (30 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 110°C sob proteção de N₂ durante 12 h. A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com acetonitrila para produzir **233a** (600 mg, 54%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 441,1.

EXEMPLO 233B TERC-BUTIL 2-[(5-{3-[(ACETOXI)METIL]-2-(4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]}DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-4-IL)-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIROPIDIN-3-IL)AMINO]-4H,5H,6H,7H-[1,3]TIAZOLO[5,4-C]PIRIDINA-5-CARBOXILATO 233B

[00730] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **233a** (300 mg, 0,68 mmol), ácido (3-(acetóxi metil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo-[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (1,8 g, 2,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27,7mg , 0,034 mmol), K₃PO₄ (288,3 mg, 1,36 mmol), acetato de sódio (111,5 mg, 1,36 mmol), água (10 gotas), e acetonitrila (10 ml). Após borbular nitrogênio através da mistura durante 30 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ durante 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS apresentou uma conversão completa ao produto desejado. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **233b** (220 mg, 45%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 714,3.

EXEMPLO 233C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO [6,4,0,0^{2,6}]}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-DII-DROPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL)METIL 233C

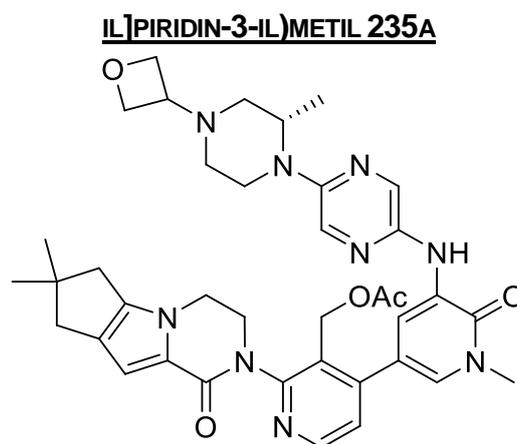
[00731] A uma solução de **233b** (220 mg, 0,308 mmol) em acetato de etila (5 ml) adicionou-se uma solução de HCl em acetato de etila (0,123 ml, 2,5M, 0,308 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **233c** (180 mg, bruto), que foi usado diretamente

para a próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 614,3.

EXEMPLO 233 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-6-OXO-5-(4,5,6,7-TETRAHIDROTHIAZOLO[5,4-C]PIRIDIN-2-ILAMINO)-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 233**

[00732] A uma solução de **233c** (180 mg, 0,29 mmol) em THF (3 ml) e propan-2-ol (3 ml) adicionou-se água (1 ml) e hidróxido de lítio (14,0 mg, 0,58 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **233** (28,6 mg, 17%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 572,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-**



235a

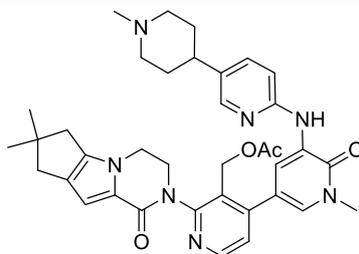
[00733] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com ácido (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 mmol), {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]-dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}boronic **199e** (366 mg, 0,92 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 0,046 mmol), acetato de sódio (126 mg, 0,92 mmol), K₃PO₄ (196 mg, 0,92 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C durante 3 h. Após resfriar até a temperatura ambiente, a reação foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **235a** como um sólido marrom (100 mg, 31%). MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 235

[00734] Uma mistura de **235a** (90,0 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de lítio (36,4 mg, 3,25 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 5 ml) e água (1 ml) foi agitada a 35°C durante 0,5 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **235** (18,2 mg, 22%). MS-ESI: [M+H]⁺ 666,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, sobreposto, 4H), 4,22-4,18 (m, sobreposto, 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 236^a ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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)METIL 236A



236a

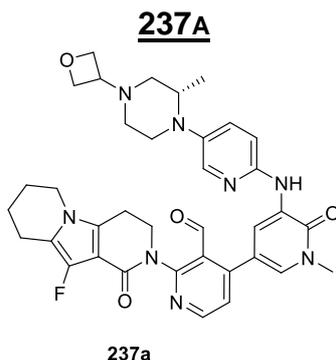
[00735] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **232d** (160 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio triidrato (120 mg, 0,80 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **236a** como um sólido amarelo (150 mg, 38%). MS-ESI: [M+H]⁺ 650,3.

EXEMPLO 236 3-[3-(HIDROXIMETIL)-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 236

[00736] Uma mistura de **236a** (150 mg, 0,25 mmol) e hidróxido de lítio (105 mg, 2,5 mmol) em THF/*i*-propanol (6:3, 9 ml) e água (3 ml) foi agitada a 30°C durante 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 20 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC

preparativo de fase reversa para produzir **236** (40 mg, 30%) como um sólido verde claro. MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, , sobreposto, 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO



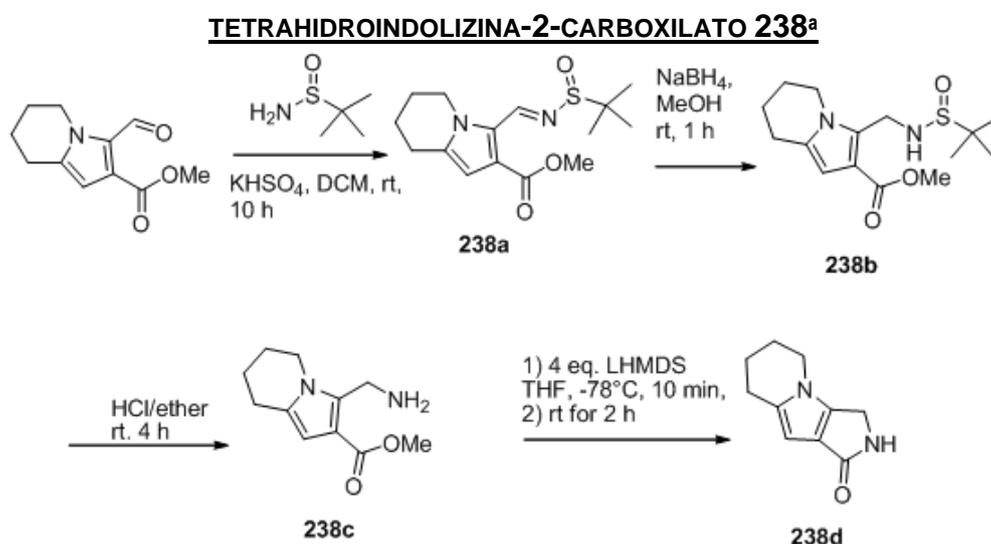
[00737] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido [3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (70 mg, 0,20 mmol), 1-metil- 3-({5-[(2S)-2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]piridin-2-il}amino)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **191j** (192 mg, 0,40 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (33 mg, 0,040 mmol), acetato de potássio (39 mg, 0,40 mmol), K_3PO_4 (87 mg, 0,40 mmol), acetonitrila (7 ml), e água (6 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a $95^\circ C$ durante 2 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 acetato de etila/metanol para produzir **237a** (286 mg, pureza: 46%,

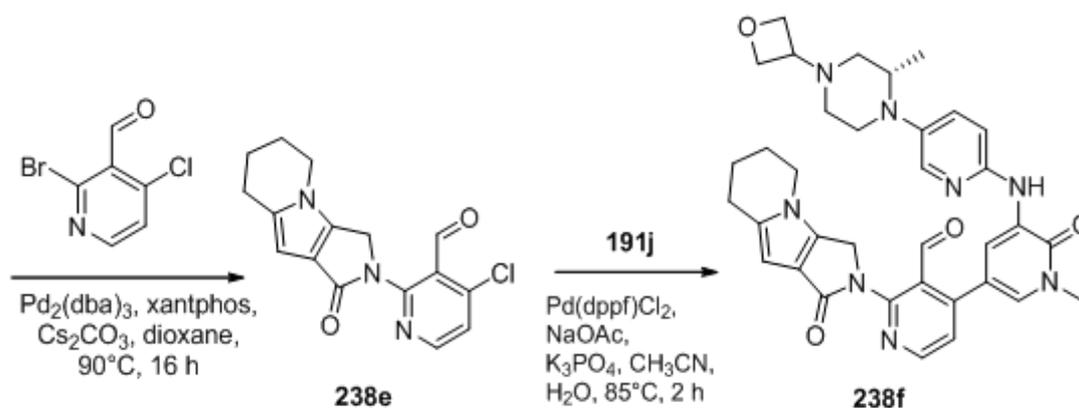
rendimento: 98%) como um sólido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 667,3.

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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 237

[00738] A uma solução de **237a** (131 mg, 0,197 mmol) em metanol (7 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (59,8 mg, 1,57 mmol) a 0°C. A reação foi agitada a 0-25°C durante 1,5 h. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (1,5 ml). A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 30 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **237** (36 mg, 28%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 669,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 (E)-METIL 3-((TERC-BUTILSULFINILIMINO)METIL)-5,6,7,8-





[00739] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com metil 3-formil-5,6,7,8-tetrahidroindolizina-2-carboxilato (10,0 g, 48,3 mmol, 1,0 eq.), 2-metilpropano-2-sulfinaida (11,7 g, 96,6 mmol, 2,0 eq.), KHSO_4 (32,8 g, 241,5 mmol, 5 eq.), e diclorometano (250 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **238a** (12,4 g, 83%) como um sólido amarelo. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,3.

EXEMPLO 238B METIL 3-((1,1-DIMETILETILSULFINAMIDO)METIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINA-2-CARBOXILATO 238B

[00740] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **238a** (4,0 g, 12,8 mmol, 1,0 eq.), NaBH_4 (2,9 g, 76,9 mmol, 6,0 eq.), e metanol (100 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Após esse momento, adicionou-se água (50 ml) à reação e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi exportada sob pressão reduzida para produzir **238b** (3,9 g, 96%), que foi diretamente usada na próxima etapa sem purificação adicional. MS: $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NOS}]^+$

192,3.

EXEMPLO 238C METIL 3-(AMINOMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDROINDOLIZINA-2-

CARBOXILATO 238C

[00741] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **238b** (3,5 g, 11,2 mmol), solução saturada de HCl/dietil éter (15 ml), e diclorometano (15 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Após o término da reação, a solução de NaHCO₃ saturada aquosa (50 ml) foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi evaporada sob pressão reduzida para produzir **238c** (2,2 g, 94%), que foi diretamente usada na próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M-NH₂]⁺ 192,1. ¹H NMR (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-HEXAIDROPIRROLO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 238D

[00742] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **238c** (1,3 g, 6,25 mmol, 1,0 eq.) e THF (20 ml). Em -78°C, à solução adicionou-se hexametildisilazano de lítio/THF (18,7 ml, 18,7 mmol, 3,0 eq.). Em seguida, a mesma foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após o término da reação, a solução de NH₄Cl saturada aquosa (30 ml) foi adicionada e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 50 ml) e a camada orgânica combinada foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **238d** (585 mg, 53%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 177,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-TETRAHIDRO-1H-PIRROLO[3,4-B]INDOLIZIN-2(3H)-IL)NICOTINALDEÍDO 238E

[00743] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **238d** (400 mg, 2,27 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (1,50 g, 6,90 mmol, 3,0 eq.), Pd₂(dba)₃ (208 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), xantphos (131 mg, 0,227 mmol, 0,1 eq.), Cs₂CO₃ (1,50 g, 4,54 mmol, 2,0 eq.), e dioxano (30 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos, a mistura de reação foi agitada a 90 °C durante 16 h. Após o término da reação, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **238e** (300 mg, 42%) como um sólido amarelo claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 316,1.

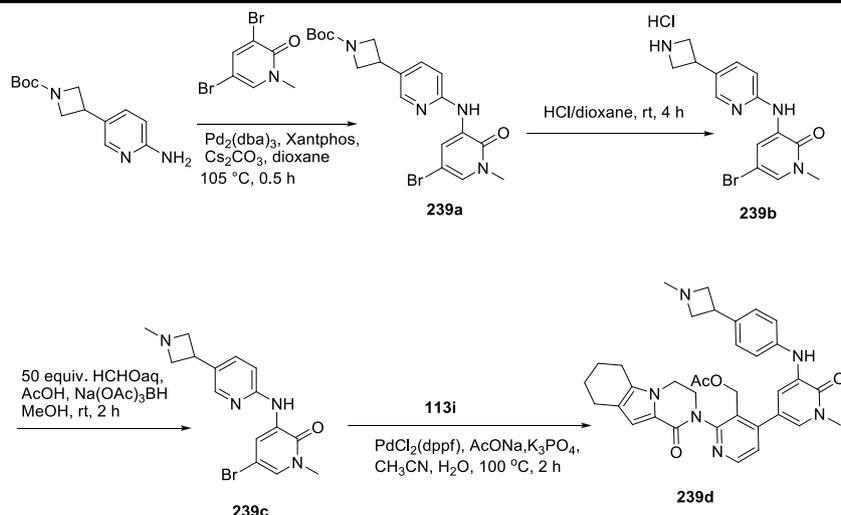
EXEMPLO 238F (S)-4-(1-METIL-5-(5-(2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL-AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1H-PIRROLO[3,4-B]INDOLIZIN-2(3H)-IL)NICOTINALDEÍDO 238F

[00744] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **238e** (150 mg, 0,48 mmol, 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 **191j** (459 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (39 mg, 0,048 mmol, 0,1 eq.), acetato de sódio (78 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (202 mg, 0,95 mmol, 2,0 eq.), acetonitrila (10 ml), e água (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 85°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/etanol para produzir **238f** (90 mg, 30%) como um sólido amarelo. MS-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-TETRAHIDRO-1H-PIRROLO[3,4-B]INDOLIZIN-3-ONA 238

[00745] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **238f** (90 mg, 1,0 eq., 0,14 mmol), NaBH₄ (23 mg, 5 eq., 0,60 mmol), e metanol (5 ml). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e arrefecida com água. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **238** (60 mg, 66%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 637,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 TERC-BUTIL 3-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDINA-3-IL)AZETIDINA-1-CARBOXILATO 239A



[00746] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com 1,4-dioxano (50 ml), *tert*-butil 3-(6-aminopiridin-3-il)azetidina-1-carboxilato (1,8 g, 7,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), e carbonato de césio (4,7 g, 14,4 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão resultante durante 30 minutos, XantPhos (418 mg, 0,72 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (661 mg, 0,72 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 105°C durante 0,5 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (120 ml) e água (60 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 80 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:4 acetato de etila/éter de petróleo para produzir o composto **239a** como um sólido amarelo (3,06 g, 98%). MS-ESI: [M+H]⁺ 435.

EXEMPLO 239B 3-(5-(AZETIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 239B

[00747] O composto **239a** (1,0 g, 2,3 mmol) foi suspenso em 4M de HCl/dioxano (10 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi basificado com NaOH aquoso e a mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura e concentrada sob pressão reduzida para produzir **239b** como um sólido amarelo (650 mg, 84%). MS-ESI: [M+H]⁺ 335.

EXEMPLO 239C 5-BROMO-1-METIL-3-(5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 239C

[00748] Uma mistura de **239b** (469 mg, 1,4 mmol), formaldeído aquoso a 37% (4,0 g, 50 mmol), NaBH₃CN (261 mg, 4,2 mmol), e 1M cloreto de

zinco em etoxietano (4 ml, 4,2 mmol) em metanol (40 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi adicionada à água (20 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **239c** como um sólido amarelo (300 mg, 83%). MS-ESI: [M+H]⁺ 349.

EXEMPLO 239D ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(4-(1-METILAZETIDIN-3-IL)FENILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDRO-PIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 239D

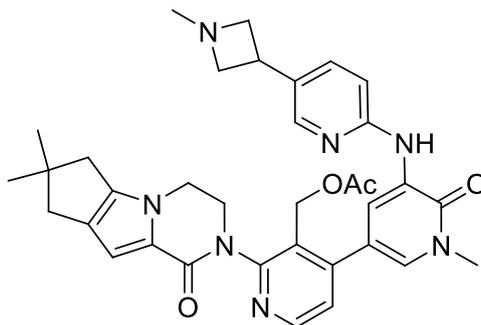
[00749] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexa-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (115 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), água (1 ml) e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 15:1 diclorometano/metanol para produzir **239d** como um sólido branco (100 mg, 49%). MS-ESI: [M+H]⁺ 607,3.

EXEMPLO 239 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 239

[00750] A uma solução de **239d** (100 mg, 0,16 mmol) em propan-2-ol (2 ml), tetrahydrofurano (2 ml), e água (1 ml) adicionou-se hidróxido de lítio (38 mg, 1,60 mmol). A mistura foi agitada a 30°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC

preparativo de fase reversa para produzir **239** (22,5 mg, 26%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 566,4. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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, sobreposto, 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(1-METIL-5-{[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL]AMINO}-6-OXOPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 240



240a

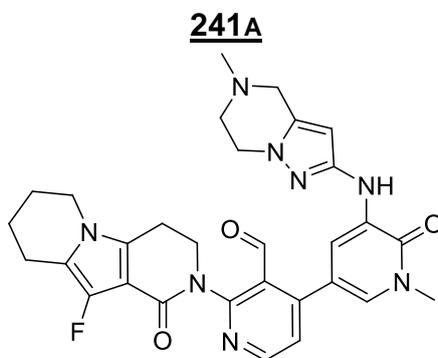
[00751] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-piridin-2(1H)-ona **239c** (106 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (119 mg, 0,30 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 0,031 mmol), K_3PO_4 (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de

gel de sílica eluindo com 15:1 diclorometano/metanol para produzir **240a** como um sólido branco (80 mg, 48%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 622,7.

EXEMPLO 240 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)-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 240**

[00752] A uma solução de **240a** (80 mg, 0,130 mmol) em propan-2-ol (2 ml), tetrahidrofurano (2 ml), e água (1 ml) adicionou-se hidróxido de lítio (38 mg, 1,60 mmol). A mistura foi agitada a 30°C durante 1 h. A reação foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **240** (24,3 mg, 33%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 580,4. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 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, sobreposto, 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]INDOLIZIN-2-IL}-4-[1-METIL-5-({5-METIL-4H,5H,6H,7H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**



241a

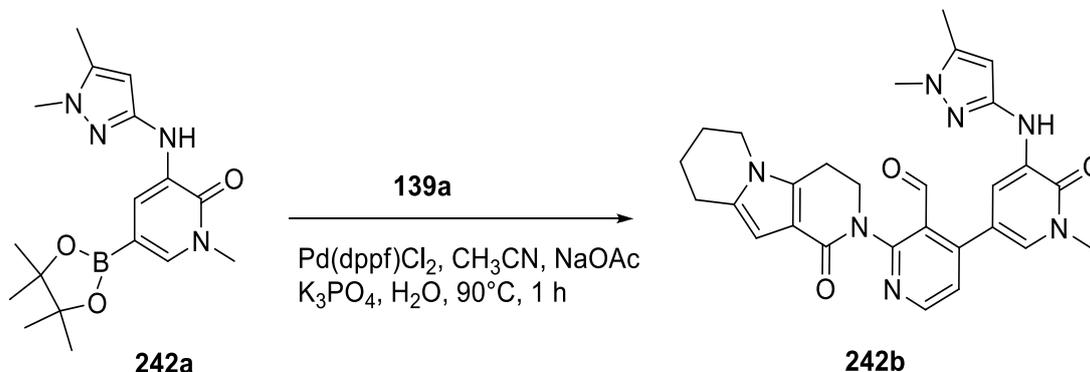
[00753] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido [3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (59,6 mg, 0,17 mmol), 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-dihidropiridin-2-ona **135a** (261,8 mg, 0,68 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25,0 mg, 0,030 mmol), Na₂CO₃ (54,1 mg, 0,51 mmol), DMF (6 ml), e água (0,75 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 70°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **241a** (100 mg, pureza: 54%, rendimento: 56%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 571,3.

EXEMPLO 241 10-FLUORO-2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHI-DRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 241

[00754] À solução de **241a** (54,0 mg, 0,095 mmol) em metanol (5 ml) adicionou-se boridreto de sódio (28,9 mg, 0,76 mmol) a 0°C. A reação foi agitada a 0-25°C durante 1,5 h. Em seguida, a mesma foi arrefecida com água (5 ml). A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 30 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **241** (8,0 mg, 15%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 573,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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



[00755] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **218a** (800 mg, 2,69 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol, 2,5 eq.), Pd₂(dba)₃ (123 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.), X-Phos (128 mg, 0,27 mmol, 0,1 eq.), acetato de potássio (528 mg, 5,38 mmol, 2,0 eq.), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 70°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:70 metanol/diclorometano para produzir **242a** (740 mg, 79%) como um sólido verde. MS-ESI: [M+H]⁺ 345,3.

EXEMPLO 242B 4-(5-(1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 242B

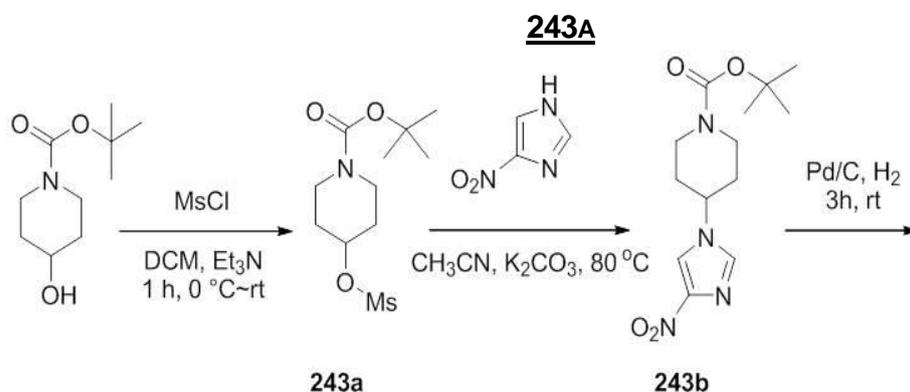
[00756] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **242a** (282 mg, 0,82 mmol, 1,5 eq.), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il) nicotinaldeído **139a** (180 mg, 0,55 mmol, 1,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (45 mg, 0,055 mmol, 0,1 eq.), acetato de sódio (90 mg, 1,25 mmol,

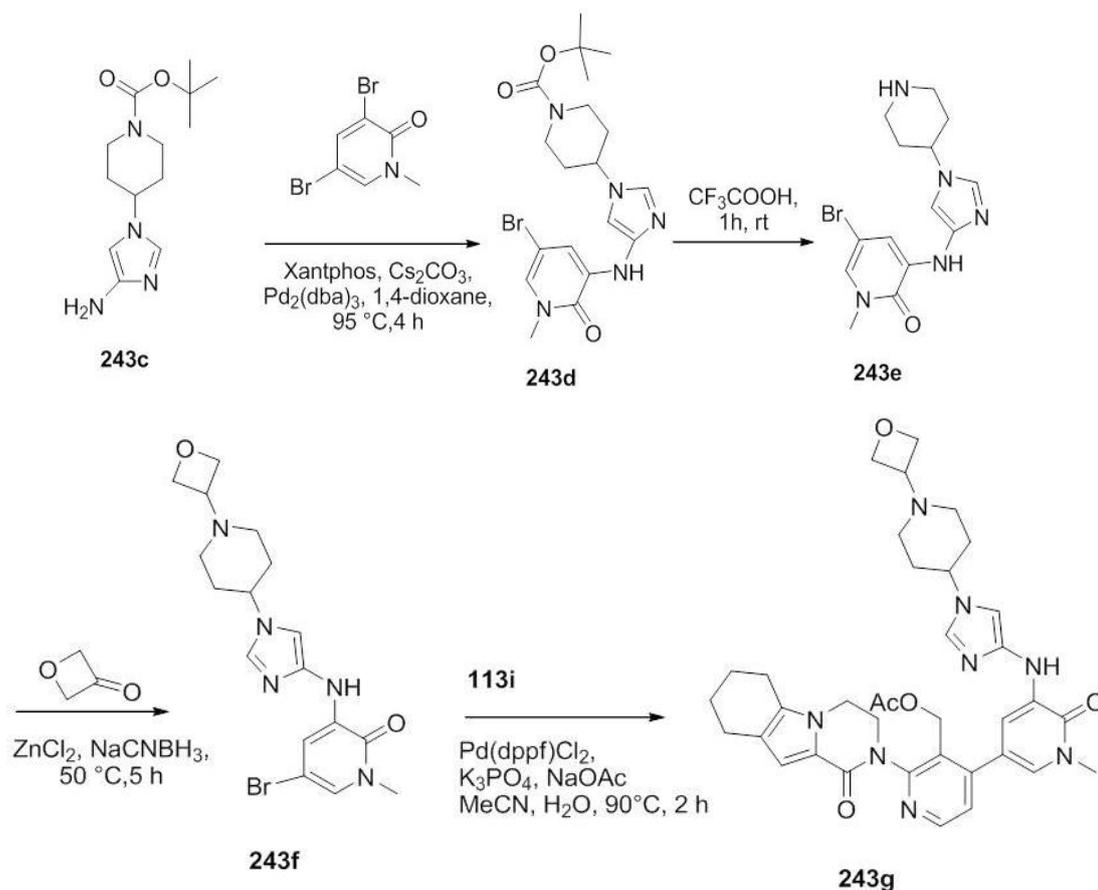
2,0 eq.), K_3PO_4 (232 mg, 1,25 mmol, 2,0 eq.), acetonitrila (20 ml), e água (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90 °C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **242b** (150 mg, 48%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 242

[00757] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **242b** (150 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq.), $NaBH_4$ (55 mg, 1,46 mmol, 5,0 eq.), e metanol (10 ml). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Em seguida, a mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **242** (100 mg, 66%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) 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 TERC-BUTIL 4-(METILSULFONILOXI)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO





[00758] A uma solução de *tert*-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (14,0 g, 70,0 mmol) a 0°C em trietilamina (9,9 g, 98 mmol) e diclorometano (100 ml) adicionou-se por gotejamento cloreto de metanossulfonil (11,2 g, 98,0 mmol). A reação foi colocada em temperatura ambiente e agitada durante 1 h. Em seguida, a mistura de reação foi arrefecida com água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml), e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **243a**, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional (19,5 g, 100%). MS-ESI: [M-t-Bu]⁺ 224,1.

EXEMPLO 243B TERC-BUTIL 4-(4-NITRO-1H-IMIDAZOL-1-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO 243B

[00759] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com **243a** (7,0 g, 25,1 mmol), DMF (120 ml), 4-nitro-1H-imidazola (2,80 g, 25,1 mmol), e K₂CO₃ (6,9 g, 50,2 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C de um dia para o outro. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 2:2:1 acetato de etila/éter de petróleo/diclorometano para produzir **243b** (2,4 g, 32,4%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 297,3.

EXEMPLO 243C **TERC-BUTIL 4-(4-AMINO-1H-IMIDAZOL-1-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO 243C**

[00760] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **243b** (2,3 g, 7,8 mmol), paládio a 10% em carbono (10% úmido, 230 mg), e etanol (40 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Em seguida, o hidrogênio foi evacuado e nitrogênio carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **243c** (2,0 g, 95 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 267,2.

EXEMPLO 243D **TERC-BUTIL 4-(4-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIROPIDIN-3-ILAMINO)-1H-IMIDAZOL-1-IL)PIPERIDINA-1-CARBOXILATO 243D**

[00761] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **243c** (2,3 g, 8,6 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,3 g, 8,6 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (789 mg, 0,86 mmol), XantPhos (994 mg, 1,72 mmol), Cs₂CO₃ (5,6 g, 17,2 mmol), e 1,4-dioxano (80 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 95°C durante 4 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com

diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para produzir **243d** como um sólido oleoso amarelo (2,3 g, 59%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 452,3.

EXEMPLO 243E 5-BROMO-1-METIL-3-(1-(PIPERIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZOL-4-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 243E

[00762] Uma mistura de **243d** (2,2 g, 4,88 mmol) e ácido trifluoroacético (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **243e** bruto (1,5 g, 88 %), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 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

[00763] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **243e** (2,2 g, 6,3 mmol), NaBH_3CN (995 mg, 15,8 mmol), oxetan-3-ona (907 mg, 12,6 mmol), cloreto de zinco (2,1 g, 15,8 mmol), e metanol (60 ml). A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 5 h e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se água e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com trietilamina a 1% em metanol. As frações contendo o produto desejado foram concentradas sob pressão reduzida. Adicionou-se diclorometano ao resíduo e a suspensão resultante foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e produziu **243f** como um sólido amarelo (800 mg, 62%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 408,2.

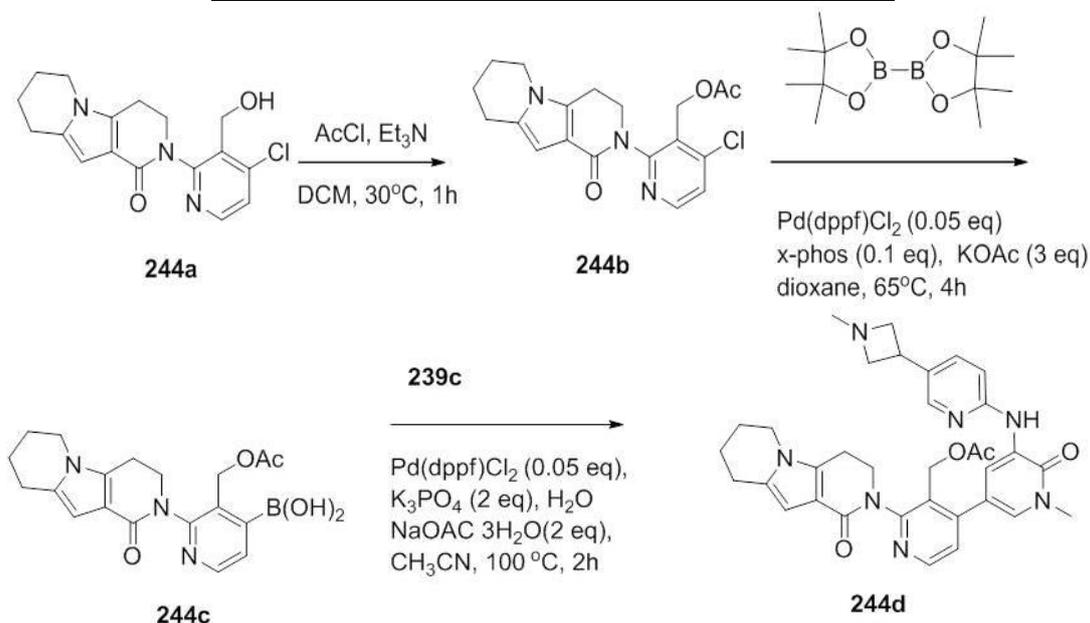
EXEMPLO 243G ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(1-(1-(OXETAN-3-IL)PIPERIDIN-4-IL)-1H-IMIDAZOL-4-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 243G

[00764] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50

ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **243f** (300 mg, 0,74 mmol), ácido 3-(acetóxi metil)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-4-ilborônico **113i** (567 mg, 1,48 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60,5 mg, 0,074 mmol), K₃PO₄ (314 mg, 1,48 mmol), acetato de sódio (201 mg, 1,48 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h. Em seguida, a mesma foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:1 diclorometano/metanol contendo trietilamina a 0,5% para produzir **243g** como um sólido amarelo (100 mg, 20 %). MS-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 243**

[00765] Uma mistura de **243g** (80 mg, 0,12 mmol) e hidróxido de lítio (100 mg, 2,4 mmol) em *i*-propanol/THF/água (2:2:1, 8 ml) foi agitada a 35°C durante 30 minutos. A mistura de reação foi, então, concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se água e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **243** (28,0 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 625,4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-**HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 244A**

[00766] A uma solução de 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (1,0 g, 3,0 mmol) em metanol (30 ml) adicionou-se boroidreto de sódio (380 mg, 9,0 mmol) a 30°C. A mistura de reação foi agitada durante 1 h adicional e arrefecida com água (10 ml). Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄ anidro, filtrado, e evaporado sob pressão reduzida para produzir **244a** como um sólido amarelo (920 mg, 92%). MS-ESI: [M+H]⁺ 332,3.

EXEMPLO 244B ACETATO DE (4-CLORO-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-**HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 244B**

[00767] A uma mistura de **244a** (900 mg, 2,7 mmol) e trietilamina (810 mg, 8,1 mmol) em diclorometano (30 ml) adicionou-se cloreto de acetila (630 mg, 8,1 mmol) por gotejamento. A mistura de reação foi agitada a 30°C durante 1 h. Em seguida, a mesma foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com

diclorometano para produzir **244b** como um sólido branco (900 mg, 90%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 374,2.

EXEMPLO 244c **ÁCIDO 3-(ACETOXIMETIL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-
HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)PIRIDIN-4-ILBORÔNICO 244c**

[00768] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **244b** (900 mg, 2,4 mmol), Pin_2B_2 (3,05 g, 12 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98 mg, 0,12 mmol), X-phos (114 mg, 0,24 mmol), acetato de potássio (720 mg, 7,2 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C por 4 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 5:1 éter de petróleo/acetato de etila (10 ml) para produzir **244c** como um sólido amarelo (1,0 g, pureza: 60%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 384,1.

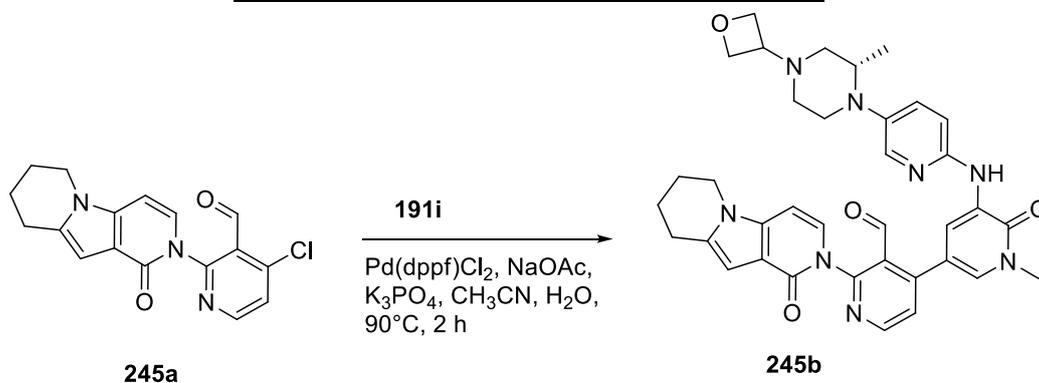
EXEMPLO 244D **ACETATO DE 4-(1-METIL-5-(5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-
ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-
HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 244D**

[00769] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona **239c** (140 mg, 0,40 mmol), **244c** (230 mg, 0,60 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,020 mmol), K_3PO_4 (180 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio-e água (120 mg, 0,80 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **244d** como um sólido amarelo (90 mg, 43%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 608,3.

EXEMPLO 244 **2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(1-METILAZETIDIN-3-IL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 244**

[00770] Uma mistura de **244d** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de lítio (60 mg, 1,5 mmol) em THF/*i*-propanol (5:3, 8 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água (3 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (20 ml X 2). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **244** (25 mg, 30 %) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 566,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).

EXEMPLO 245A **4-CLORO-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 245A**



[00771] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-1(2H)-ona **112d** (1,48 g,

7,9 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (3,48 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.), CuI (1,50 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), 4,7-dimetóxi-1,10-fenantrolina (2,13 g, 7,9 mmol, 1,0 eq.), K₂CO₃ (2,18 g, 15,8 mmol, 2,0 eq.) e dioxano (50 ml). A mistura de reação foi agitada a 100°C por 24 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:2 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **245a** (550 mg, 21%) como um sólido ligeiramente amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-6-(1-OXO-5,6,7,8-TETRAHIDRO-1H-PIRROLO[3,4-B]INDOLIZIN-2(3H)-IL)BENZALDEÍDO 245B

[00772] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **245a** (140 mg, 0,42 mmol, 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 mmol, 1,5 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,042 mmol, 0,1 eq.), acetato de sódio (70 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (175 mg, 0,84 mmol, 2,0 eq.), acetonitrila (20 ml), e água (1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **245b** (100 mg, 36%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 647,4.

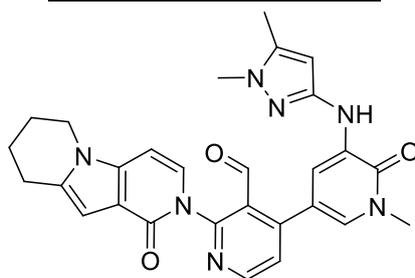
EXEMPLO 245 (S)-2-(3-(HIDROXIMETIL)-4-(1-METIL-5-(5-(2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-IL)-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1(2H)-ONA 245

[00773] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **245b** (100

mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.), NaBH₄ (29 mg, 0,77 mmol, 5,0 eq.), e metanol (10 ml). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 20 min. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **245** (80 mg, 79%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 649,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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 (bs, 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-6,7,8,9-TETRAHIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-

IL)NICOTINALDEÍDO 246A



246a

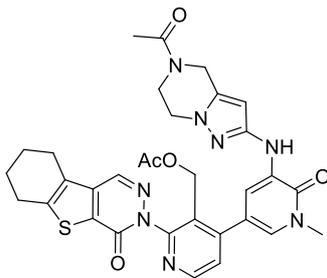
[00774] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(1-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **245a** (130 mg, 0,39 mmol, 1,0 eq.), 3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **218a** (600 mg, 1,75 mmol, 4,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,040 mmol, 0,1 eq.), acetato de sódio (64 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), K₃PO₄ (165 mg, 0,78 mmol, 2,0 eq.), acetonitrila (15 ml), e água

(1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/etanol para produzir **246a** (38 mg, 19%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 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-TETRAHIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 246

[00775] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **246a** (38 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq.), NaBH₄ (29 mg, 0,37 mmol, 5,0 eq.), e metanol (5 ml). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 20 min. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir o composto título (18 mg, 48%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 512,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL}PIRIDIN-3-IL} METIL 247A



247a

[00776] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

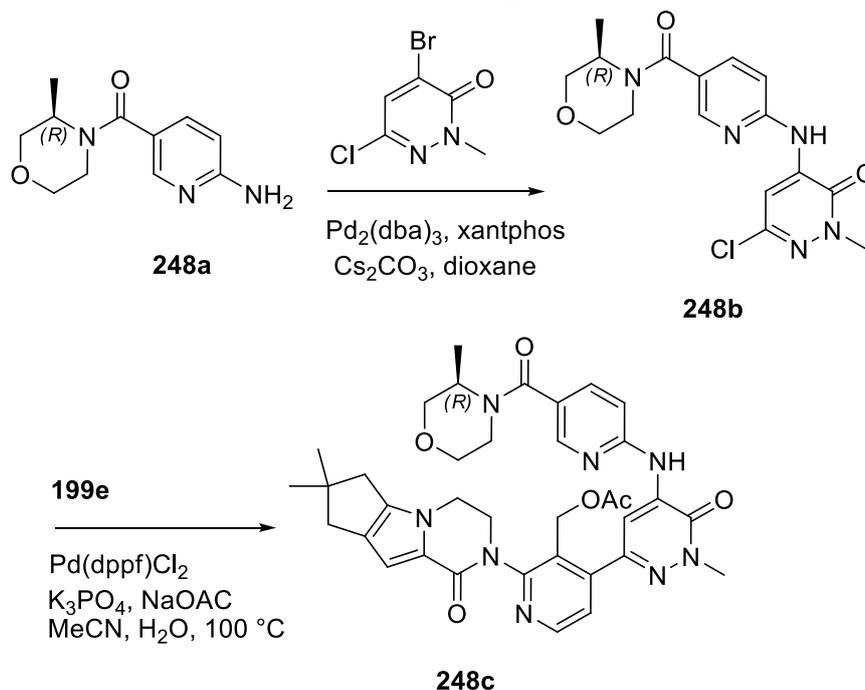
carregado com ácido 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **209c** (183 mg, 0,50 mmol), {3-[(acetóxi)metil]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-4-il}borônico **230i** (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para produzir **247a** como um sólido amarelo (100 mg, 31 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 641,2.

EXEMPLO 247 3-[4-[5-[(5-ACETIL-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROBENZOTIOFENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 247

[00777] 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-dihidropiridin-3-il]-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridin-3-il} metil **247a** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de lítio (96 mg, 4,0 mmol) em *i*-propanol/THF/água (2:2:1, 10 ml) foi agitada a 35°C por 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água (5 ml) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **247** (51 mg, 53%). MS-ESI: [M+H]⁺ 599,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 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**

[00778] A uma solução de (R)-3-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmol) em etanol (25 ml) foi adicionado 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) (3,33 g, 17,4 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBt) (2,35 g, 17,4 mmol), e ácido 6-aminonicotínico (2,0 g, 14,5 mmol). Após agitação por 18 h a temperatura ambiente, a suspensão de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **248a** como sólido branco (1,6 g, 36%). MS-ESI: [M+H]⁺ 222,3.

**EXEMPLO 248B 6-CLORO-2-METIL-4-[(5-[(3R)-3-METILMORFOLIN-4-IL]CARBONIL)PIRIDIN-2-IL)AMINO]-2,3-DIHIROPIDAZIN-3-ONA 248B**

[00779] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (50 ml), **248a** (330 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de céσιο (978 mg, 3,0 mmol), Xantphos (88 mg, 0,15 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)

(68 mg, 0,075 mmol). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 4 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 30 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2:1 a 1:2) para produzir **248b** (430 mg, 79%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 364,3.

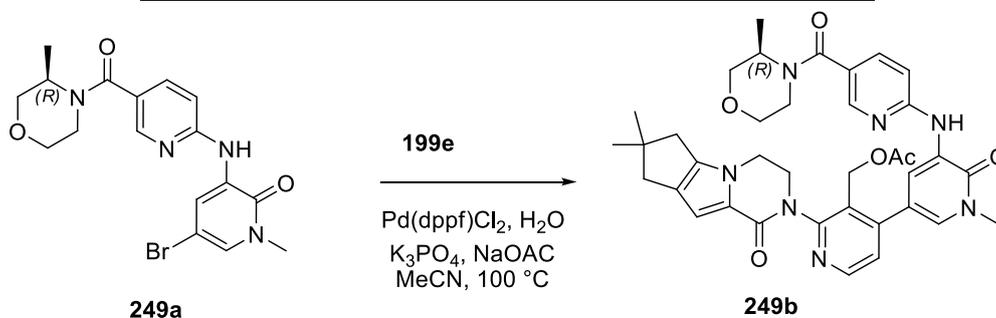
EXEMPLO 248C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(5-[(3R)-3-METILMORFOLIN-4-IL]CARBONIL}PIRIDIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 248C

[00780] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **248b** (364 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (596 mg, 1,5 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (73 mg, 0,10 mmol), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100 °C por 2,5 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 50:1) para produzir **248c** (250 mg, 37%) como óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 681,3.

EXEMPLO 248 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(3R)-3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA**
248

[00781] A uma solução de **248c** (250 mg, 0,37 mmol) em THF/*i*-propanol/água(2,5/2/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (86 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Após a reação ser agitada por 3 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (20 ml) e extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **248** (110 mg, 48%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 639,3. ¹H NMR (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, sobreposto, 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-METILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO) PIRIDIN-2(1H)-ONA** **249A**



[00782] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (15 ml), (*R*)-(6-aminopiridin-3-il) (3-

metilmorfolino)metanona **248a** (332 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (480 mg, 1,8 mmol), e carbonato de césio (978 mg, 3,0 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 3 minutos, Xantphos (87 mg, 0,15 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (69 mg, 0,075 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 2,5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 50 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2:1 a 1:2) para produzir **249a** (430 mg, 70%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 407,3.

EXEMPLO 249B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL)ACETATO 249B

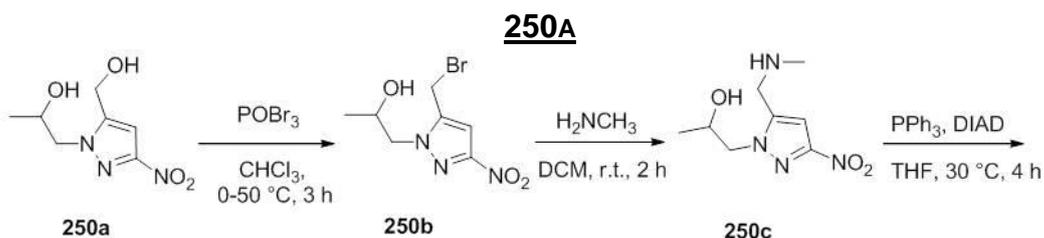
[00783] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **249a** (407 mg, 1,0 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (800 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (73 mg, 0,1 mmol), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmol), acetonitrila (8 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 1,5 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (20 ml) e água (20 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (20 ml × 3). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄

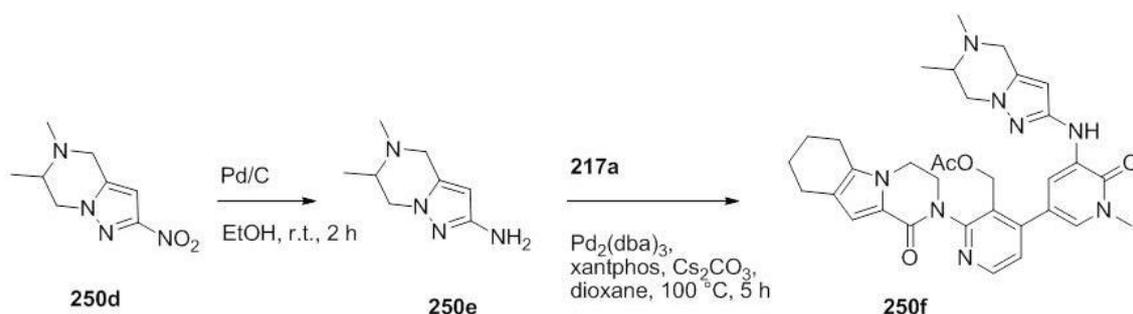
e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **249b** (200 mg, 29%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,1.

EXEMPLO 249 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(3R)-3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL]-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 249**

[00784] A uma solução de **249b** (204 mg, 0,30 mmol) em THF/*i*-propanol/água(3/3/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (72 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente. Após a reação ser agitada por 3 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (10 ml). A mesma foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1‰ de NH₄HCO₃ em água, B: acetonitrila) para produzir **249** (85 mg, 44%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 638,3. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 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, sobreposto, 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-1*H*-PIRAZOL-1-IL)PROPAN-2-OL**





[00785] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com (3-nitro-1*H*-pirazol-5-il)metanol (0,57 g, 4,0 mmol), Cs₂CO₃ (261 mg, 0,8 mmol), e 2-metiloxirano (20 ml). A mistura foi agitada a 30°C por 2 dias. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (100 ml). A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **250a** (0,40 g, 50%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 202,3.

EXEMPLO 250B **1-(5-(BROMOMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-1-IL)PROPAN-2-OL**
250B

[00786] A uma mistura de **250a** (4,0 g, 20,0 mmol) em clorofórmio (100 ml) resfriado a 0°C foi adicionada a solução de POBr₃ (22,9 g, 80 mmol) em clorofórmio (20 ml) durante 30 minutos enquanto mantém a temperatura interna abaixo de 5°C. A mistura de reação foi aquecida a 50°C e agitada nesta temperatura por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a 0°C e arrefecida com água. A camada orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **250b** (3,3 g, 62%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 264,1.

EXEMPLO 250C **1-(5-((METILAMINO)METIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-1-IL)PROPAN-**
2-OL 250C

[00787] A uma solução de **250b** (3,0 g, 11,4 mmol) em

diclorometano (30 ml) foi adicionada a solução de CH_3NH_2 (3,0 g, 34,2 mmol, 35% em água). Esta mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Então, a camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 , e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **250c** (1,9 g, 78%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215,3.

EXEMPLO 250D **5,6-DIMETIL-2-NITRO-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 250D**

[00788] A uma mistura de **250c** (1,129 g, 5,27 mmol) e trifetilfosfina (4,14 g, 15,8 mmol) em THF anidro (40 ml) resfriado a 0°C foi adicionada a solução de di-isopropil azodicarboxilato (DIAD) (3,19 g, 15,8 mmol) em THF (15 ml) ao longo de um período de 30 minutos enquanto mantém a temperatura interna abaixo de 5°C . A mistura de reação foi aquecida a 30°C e agitada nesta temperatura por 5 h. A mistura foi, então, arrefecida com água (50 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 80 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **250d** (0,83 g, 80%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197,2.

EXEMPLO 250E **5,6-DIMETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 250E**

[00789] A uma solução de **250d** (550 mg, 2,8 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionado Ni Raney (cerca de 600 mg). A reação foi carregada com gás hidrogênio (através de balão) e agitada por 2 h a temperatura ambiente. A mesma foi, então, filtrada através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **250e** como um sólido amarelo (400 mg, 86%), que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,3.

EXEMPLO 250F ACETATO DE (4-(5-(5,6-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 250F

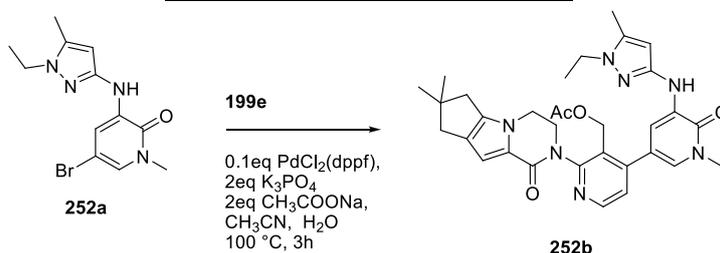
[00790] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il) metil **217a** (525 mg, 1,0 mmol), **250e** (166 mg, 1,0 mmol), carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 30 minutos, xantphos (116 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,10 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 30 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **250f** (80 mg, 13%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 611,4.

EXEMPLO 250 2-[4-[5-[(5,6-DIMETIL-6,7-DIHIDRO-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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 250

[00791] A uma solução de **250f** (75 mg, 0,123 mmol) em THF/*i*-propanol/água(4/2/2 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (15 mg, 0,62 mmol). A mistura foi agitada a 30°C por 1 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **250** como um sólido branco (40 mg, 57%). MS-ESI: [M+H]⁺ 569,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (bs, 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**



[00792] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (800 mg, 2,83 mmol), bromoetano (216 mg, 1,98 mmol), K_2CO_3 (780 mg, 5,66 mmol), e DMF (20 ml). A mistura foi aquecida a 85°C de um dia para o outro. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **252a** como um sólido vermelho (298 mg, 37%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 311,0. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(1-ETIL-5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 252B**

[00793] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **252a** (200 mg, 0,64 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-

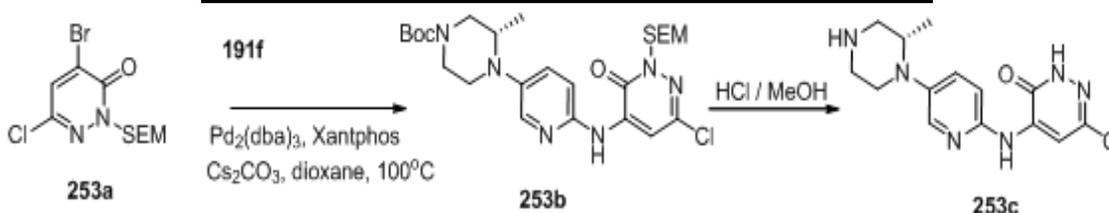
a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (309 mg, 0,64 mmol), PdCl₂(dppf) (52,5 mg, 0,060 mmol), K₃PO₄ (333 mg, 1,29 mmol), acetato de sódio (105 mg, 1,29 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **252b** como um sólido amarelo (120 mg, 27,6%). MS-ESI: [M+H]⁺ 584,3.

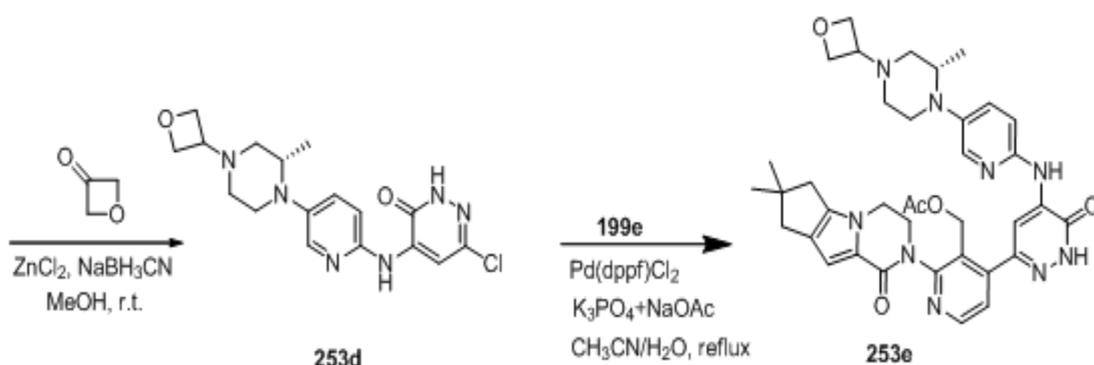
EXEMPLO 252 **3-[4-[5-[(1-ETIL-5-METIL-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 252**

[00794] Uma mistura de **252b** (120 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de lítio (23 mg, 0,82 mmol) em THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), e água (2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 X 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **252** (52 mg, 47%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 542,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1 H), 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, 3 H), 2,62-2,57 (m, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,19 (s, 3 H), 1,27-1,23 (m, sobreposto, 9 H).

EXEMPLO 253A **4-BROMO-6-CLORO-2-((2-**

(TRIMETILSILIL)ETÓXI)METIL)PIRIDAZIN-3(2H)-ONA 253a





[00795] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético foi purgado com nitrogênio e carregado com DMF anidro (150 ml) e 4-bromo-6-cloro-piridazin-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmol). A mistura de reação foi resfriada a 0°C e hidreto de sódio foi adicionado. A reação foi agitada a 0°C por 20 min. Após este tempo, 2-(trimetilsilil)cloreto de etoximetila (11,9 g, 71,6 mmol) foi adicionado e o banho de arrefecimento foi removido, e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 h. A reação foi, então, arrefecida com bicarbonato de sódio aquoso saturado (30 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 300 ml). Os extratos foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash para produzir **253a** em um rendimento de 56% (9,00 g) como um óleo amarelo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 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 (S)-TERC-BUTIL 4-(6-(6-CLORO-3-OXO-2-((2-(TRIMETILSILIL)ETÓXI)-METIL)-2,3-DIHIPIRIDAZIN-4-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 253B

[00796] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com (S)-*terc*-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato **191f** (580 mg, 2,0 mmol), **253a** (1,36 g, 4,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 mg, 0,20 mmol), Xantphos (230 mg, 0,40 mmol), Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio,

a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 4:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **253b** (1,0 g, 91%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 551,2.

EXEMPLO 253C (S)-6-CLORO-4-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDAZIN-3(2H)-ONA 253C

[00797] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml foi carregado com **253b** (551 mg, 1,0 mmol), HCl concentrado (2 ml), e metanol (10 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida para produzir **253c**, que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 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

[00798] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **253c** (321 mg, 1,0 mmol), 3-oxetanona (142 mg, 2,0 mmol), NaBH₃CN (125 mg, 2,0 mmol), ZnCl₂ (272 mg, 2,0 mmol), e metanol (10 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada sob pressão reduzida. Água (20 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etila para produzir **253d** (210 mg, 56%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 377,3.

EXEMPLO 253E ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL) METIL 253E

[00799] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25

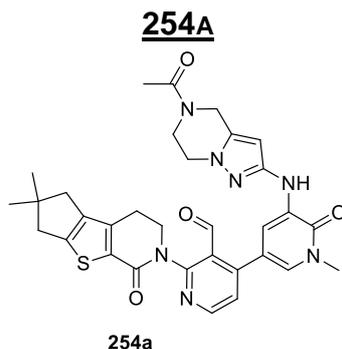
ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **253d** (172 mg, 0,46 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (0,91 g, 2,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), acetato de sódio (75 mg, 0,050 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 acetato de etila/metanol para produzir o **253e** (100 mg, 31%) como sólido marrom. MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 253**

[00800] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **253e** (92 mg, 0,13 mmol), hidróxido de lítio (16 mg, 0,65 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), e água (0,5 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida. Água (10 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **253** (22 mg, 26%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 652,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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]PIRAZIN-2-IL)AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO**



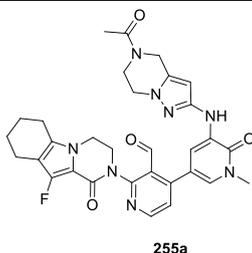
[00801] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahydropirazolo [1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (344 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (202 mg, 0,56 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,028 mmol), K₃PO₄ (235 mg, 1,11 mmol), acetato de sódio (91 mg, 1,11 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **254a** (400 mg, bruto), que foi diretamente usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 612,3.

EXEMPLO 254 **3-[4-[5-((5-ACETIL-6,7-DIHDRO-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-TETRAHDROCILOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA** **254**

[00802] A uma solução de **254a** (98 mg, 0,16 mmol) em metanol e diclorometano foi adicionado NaBH₄ (13 mg, 0,33 mmol). A mistura de reação

foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi arrefecida com solução de NH₄Cl aquoso (5 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **254** (53 mg, 54%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 613,9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 255A



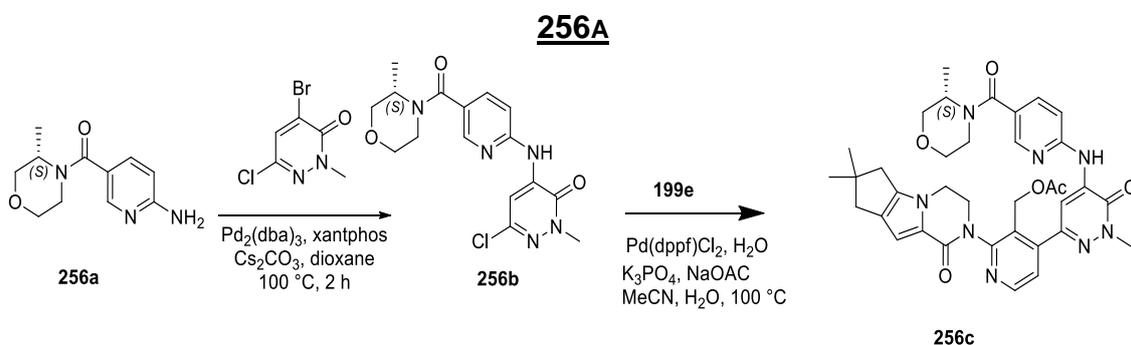
[00803] Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 246, e começando com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (200 mg, 0,575 mmol) e 3-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **209d** (356 mg, 0,863 mmol), **255a** foi obtido como um óleo vermelho (320 mg, 93%). MS-ESI: [M+H]⁺599,3.

EXEMPLO 255 2-[4-[5-[(5-ACETIL-6,7-DIHIIDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-10-FLUORO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 255

[00804] Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 254, e

começando com **255a** (200 mg, 0,334 mmol), **255** foi obtido como um sólido branco (55,5 mg, 28%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 601,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, $T=80^\circ\text{C}$) δ 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, sobreposto, 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



[00805] A uma solução de (S)-3-metilmorfolina (1,5 g, 15,0 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionado EDCI (3,33 g, 17,4 mmol), HOBT (2,35 g, 17,4 mmol), e ácido 6-aminonicotínico (2,07 g, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. Após agitação por 18 h, a suspensão resultante foi filtrada. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila a acetato de etila direto para produzir **256a** (1,0 g, 30%) como sólido branco. MS-ESI: 222,3 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 256B (S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDINA-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 256B

[00806] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (10 ml), **256a** (111 mg, 0,50 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (134 mg, 0,60 mmol), carbonato de céσιο (326 mg, 1,0 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (23

mg, 0,025 mmol). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 30 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2:1 a 1:2) para produzir **256b** (140 mg, 77%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 364,3.

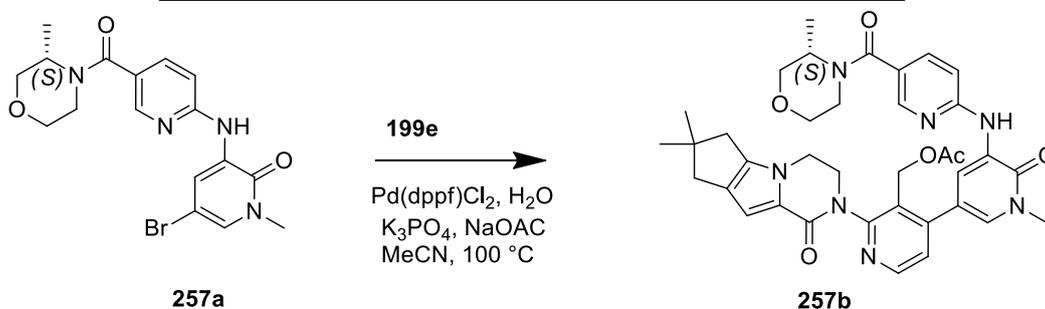
EXEMPLO 256C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(5-[(3S)-3-METILMORFOLIN-4-IL]CARBONIL}PIRIDIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDAZIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 256C

[00807] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **256b** (140 mg, 0,38 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol), acetato de sódio (33 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodichloropaládio(II) (15 mg, 0,020 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C por 2,5 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano:/metanol para produzir **256c** (90 mg, 35%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 681,3.

EXEMPLO 256 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(3S)-3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA
256

[00808] A uma solução de **256c** (90 mg, 0,13 mmol) em THF/ *i*-propanol /água(2,0/1/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (31 mg, 1,3 mmol) a temperatura ambiente. Após a reação ser agitada por 3 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (15 ml) e extraída com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), o sólido foi purificado por Na₂SO₄, e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **256** (40 mg, 48%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 639,3. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 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, sobreposto, 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 257 (S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDINA-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA **257A**



[00809] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com (S)-(6-aminopiridin-3-il)(3-metilmorfolino)metanona (222 mg, 1,0

mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), carbonato de céσιο (652 mg, 2 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (46 mg, 0,050 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 2,5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 30 ml) e o filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2:1 a 1:2) para produzir **257a** (280 mg, 69%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 407,3.

EXEMPLO 257B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 257B

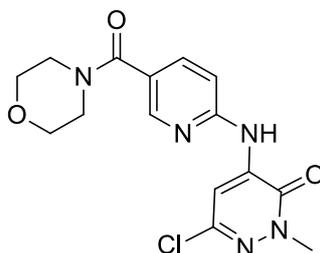
[00810] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **257a** (203 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (640 mg, 1,6 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaládio(II) (18 mg, 0,025 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2,5 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (20 ml) e água (20 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄

e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano /metanol para produzir **257b** (160 mg, 47%) como sólido preto. MS-ESI: $[M+H]^+$ 680,1.

EXEMPLO 257 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[(3S)-3-METILMORFOLINA-4-CARBONIL]-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 257**

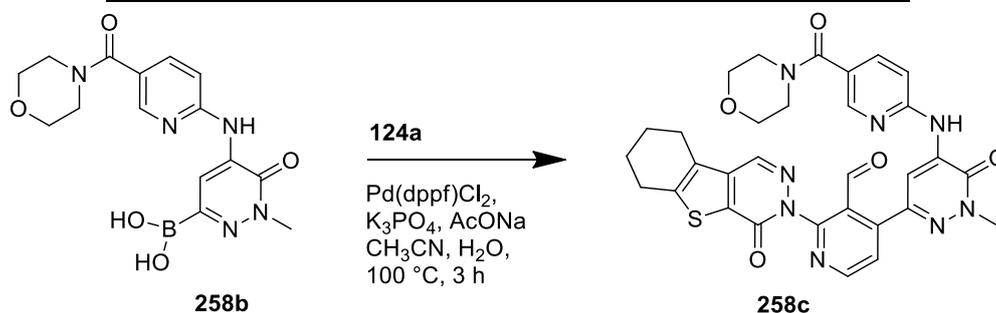
[00811] A uma solução de **257b** (157 mg, 0,23 mmol) em THF/*i*-propanol/água (2/2/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (55 mg, 2,3 mmol) a temperatura ambiente. Após a reação ser agitada por 3 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. A mistura foi despejada em água (15 ml) e extraída com diclorometano (3 X 15 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1‰ de NH₄HCO₃ em água; B: acetonitrila) para produzir **257** (52 mg, 35%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 668,3. ¹H NMR (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, sobreposto, 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-DIHIPIRIDAZIN-3-ONA 258A**



[00812] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)-metanona (2,07 g, 10,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona **111a** (3,35 g, 15,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (915 mg, 1,0 mmol), XantPhos (578 mg, 1,0 mmol), e carbonato de céσιο (6,52 g, 20 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 8 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 20 ml). O filtrado combinado foi seco em Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para produzir **258a** (2,45 g, 51%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 350,1.

EXEMPLO 258B ÁCIDO 1-METIL-5-(5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6- DIHIDROPIRIDAZIN-3-ILBORÔNICO 258B



[00813] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **258a** (2,0 g, 5,73 mmol, 1,0 eq.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,56 g, 28,6 mmol, 5,0 eq.), Pd(dppf)Cl₂ (465 mg, 0,57 mmol, 0,1 eq.), X-Phos (461 mg, 1,14 mmol, 0,2 eq.), acetato de potássio (1,11 g, 11,4 mmol, 2,0 eq.), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 50°C por 6 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com 1:3 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **258b** (1,70 g, 83%) como um sólido amarelo, que foi

usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS: [M+H]⁺ 360,1.

EXEMPLO 258c 4-CLORO-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEEN-5-IL} PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO
258c

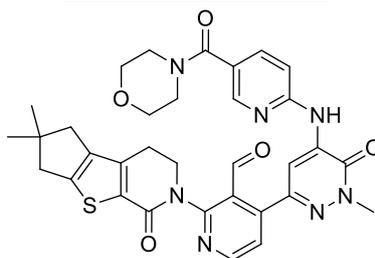
[00814] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}piridina-3-carbaldeído **124a** (100 mg, 0,29 mmol), **258b** (128 mg, 0,36 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K₃PO₄ (123 mg, 0,58 mmol), acetato de sódio (57 mg, 0,58 mmol), acetonitrila (30 ml), e água (3 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 petróleo/acetato de etila para produzir **258c** como um sólido amarelo (45 mg, 25%). MS-ESI: [M+H]⁺ 625,2.

EXEMPLO 258 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-6,7,8,9-TETRAHIDROBENZOTIOFENO[2,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA **258**

[00815] Uma mistura de **258c** (45 mg, 0,071 mmol), NaBH₄ (8 mg, 0,21 mmol), e metanol (7 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Então, a mistura de reação foi arrefecida com água (5 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 X 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **258** (24 mg, 53%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 627,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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^{2,6}]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]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 259A



259a

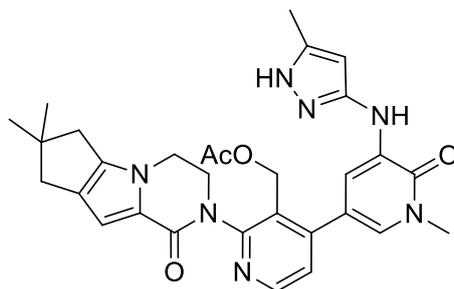
[00816] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (144 mg, 0,40 mmol), ácido 1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilborônico **258a** (215 mg, 0,60 mmol), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ triidrato (207 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (1,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **259a** como um sólido amarelo (80 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 640,3.

EXEMPLO 259 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)-2-PIRIDIL]AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA 259

[00817] Uma mistura de **259a** (80 mg, 0,12 mmol), NaBH₄ (14 mg, 0,36 mmol), e metanol (5 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Esta foi, então, arrefecida com salmoura (5 ml) e evaporada sob pressão

reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 x 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **259** como um sólido branco (38 mg, 49%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 642,8. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(5-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIA 260A



260a

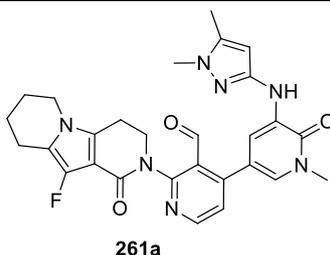
[00818] Um frasco de fundo arredondado equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **218a** (201 mg, 0,71 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (282 mg, 0,71 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 0,07 mmol), K₃PO₄ (301 mg, 1,42 mmol), acetato de sódio (116 mg, 1,42 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:20 metanol/diclorometano para produzir **260a** como um sólido vermelho (150 mg,

38%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3.

**EXEMPLO 260 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-
B]PIRAZIN-4-ONA 260**

[00819] Uma mistura de **260a** (150 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de lítio (13 mg, 0,54 mmol) em THF (6 ml), *i*-propanol (4 ml), e água (2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mesma foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **260** (28 mg, 20%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (s, 1 H), 8,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,07-8,05 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 4,95-4,93 (m, 1 H), 4,48-4,39 (m, 2 H), 4,22-4,18 (m, 3 H), 3,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 2,64-2,56 (m, 2 H), 2,36-2,34 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,22 (s, 6 H).

**EXEMPLO 261A 4-{5-[(1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-
DIHIDRO PIRIDIN-3-IL}-2-{10-FLUORO-1-OXO-1H,2H,3H,4H,6H,7H,8H,9H-PIRIDO[3,4-
B]INDOLIZIN-2-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 261A**



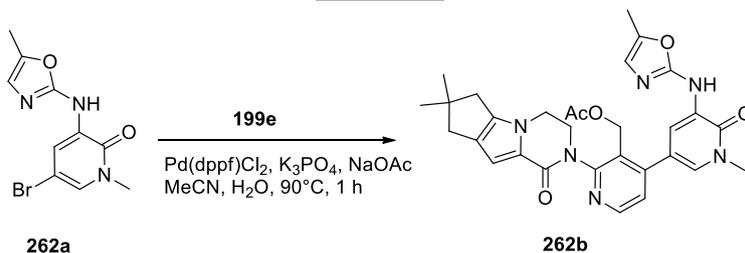
[00820] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido [3,4-*b*]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (97 mg, 0,28 mmol), 3-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona **218a** (192,6 mg, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (54,9 mg, 0,060 mmol), tri(cicloexil)fosfina (50,2

mg, 0,18 mmol), Cs₂CO₃ (182,6 mg, 0,56 mmol), dioxano(8 ml), e água (0,25 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi agitada a 110°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 35:1 acetato de etila/metanol para produzir **261a** (90 mg, 61%) como um sólido preto. MS-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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 261

[00821] A uma solução de **261a** (90,0 mg, 0,17 mmol) em metanol (5 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (64,6 mg, 1,7 mmol) a temperatura ambiente. A reação foi agitada por 0,5 h. Esta foi, então, arrefecida com água (2 ml) e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **261** (47,0 mg, 52%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 532,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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



[00822] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-metiloxazol-2-amina (276 mg, 2,82 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (753 mg, 2,82 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (256 mg, 0,28 mmol), XantPhos (324 mg, 0,56 mmol), Cs₂CO₃ (1,8 g, 5,64 mmol), e 1,4-dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 92°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **262a** como sólido branco (702 mg, 88 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 284,1.

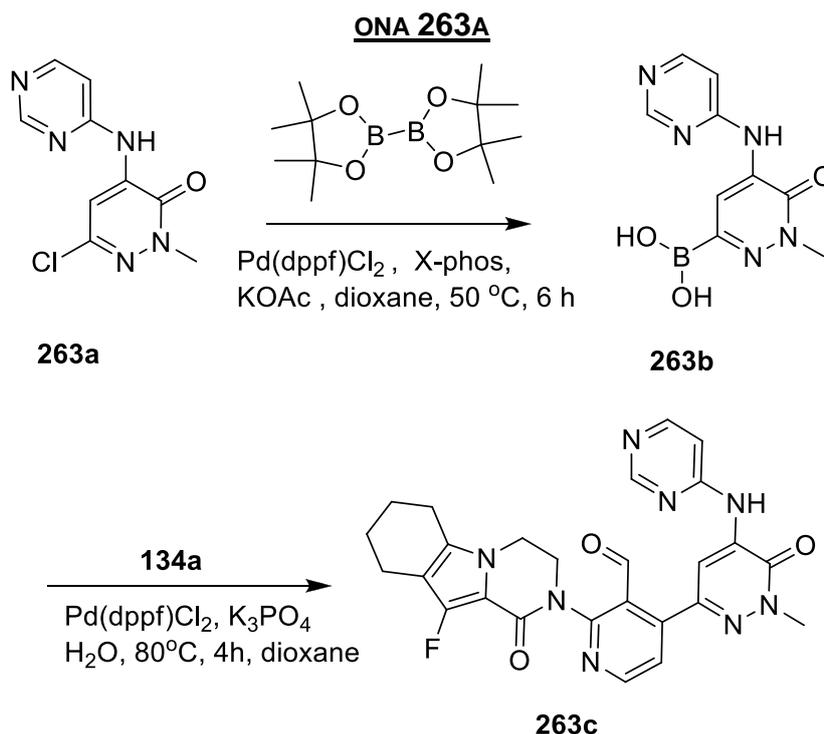
EXEMPLO 262B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL} -4-{1-METIL-5-[(5-METIL-1,3-OXAZOL-2-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL} PIRIDIN-3-IL) METIL
262B

[00823] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **262a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo [6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (421 mg, 1,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (225 mg, 1,06 mmol), acetato de sódio (87 mg, 1,06 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **262b** como um sólido amarelo (100 mg, 34%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 262

[00824] Uma mistura de **262b** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de lítio (108 mg, 4,5 mmol) em *i*-propanol/THF/água (4/4/2 ml) foi agitada a 35°C por 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água (5 ml) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **262** como sólido branco (21,0 mg, 23%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 515,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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)-



[00825] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (150 ml), pirimidin-4-amina (1,7 g, 18,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (4,0 g, 18,0 mmol), e carbonato de céσιο (11,74 g, 36,0 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 30 minutos, Xantphos (1,04 g, 1,8 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (823 mg, 0,9 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 15 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 50 ml). O filtrado combinado foi concentrado e o resíduo foi lavado com acetonitrila (5 ml) para produzir **263a** (2,99 g, 70%) como um sólido amarelo. MS: [M+H]⁺ 238.

EXEMPLO 263B ÁCIDO 1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL-BORÔNICO 263B

[00826] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **263a** (500 mg, 2,11 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,68 g, 10,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0,20 mmol), X-phos (170 mg, 0,40 mmol), acetato de potássio (410 mg, 4,21 mmol), e dioxano (30 ml). O sistema foi submetido a 3 ciclos de vácuo/fluxo de argônio e agitado a 50°C por 6 h. A LCMS indicou que **263a** foi totalmente convertido em **263b**.

EXEMPLO 263C 2-(10-FLUORO-1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-6-OXO-5-(PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL)NICOTINALDEÍDO 263C

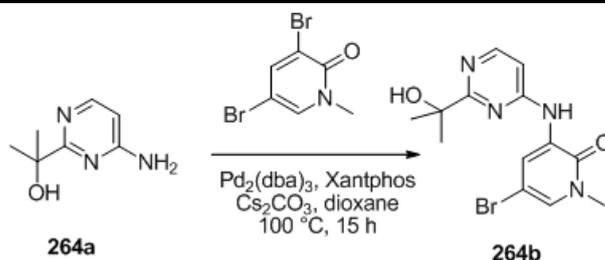
[00827] À mistura de **263b** a temperatura ambiente foi adicionado 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (300 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0,20 mmol), K₃PO₄ (103 mg, 0,40 mmol), e água (2 ml). O sistema foi submetido novamente

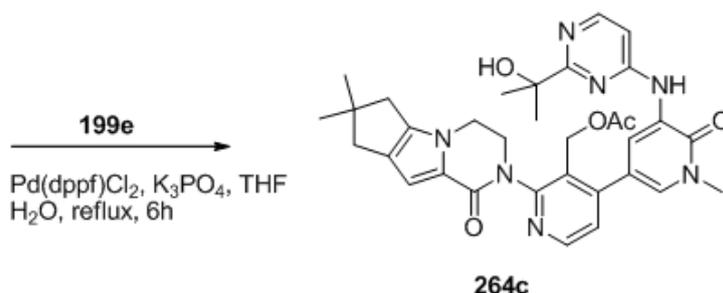
a 3 ciclos de vácuo/fluxo de argônio e agitado a 80°C por 4 h. A mistura de reação foi, então, resfriada a temperatura ambiente, diluída com água (30 ml), e filtrada. O filtrado foi extraído com diclorometano (2 x 30 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (40:1 a 20:1) para produzir **263c** como um sólido amarelo (210 mg, 45%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 263

[00828] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **263c** (100 mg, 0,19 mmol), NaBH₄ (30 mg, 0,78 mmol), e metanol (20 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. Esta foi, então, diluída com água (30 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (2 X 30 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi seco e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **263** como um sólido branco (67 mg, 68%). MS-ESI: [M+H]⁺ 517,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 2 H), 1,69-1,67 (m, 2H).

EXEMPLO 264A 2-(4-AMINOPIRIMIDIN-2-IL)PROPAN-2-OL 264^a





[00829] A uma solução de etil 4-aminopirimidina-2-carboxilato (840 mg, 5,0 mmol) em tetrahidrofurano anidro (50 ml) resfriado a -20°C foi adicionada uma solução de brometo de metilmagnésio em THF (8,5 ml, 25,0 mmol, 3,0 M) ao longo de um período de 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0°C por outras 2 h. Esta foi, então, arrefecida com NH₄Cl saturado (20 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (5 X 40 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Mg₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por Combiflash de fase reversa para produzir **264a** como um sólido amarelo (240 mg, 32%) MS-ESI: [M+H]⁺ 154,1.

EXEMPLO 264B 5-BROMO-3-(2-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIMIDIN-4-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 264B

[00830] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **264a** (300 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (182 mg, 0,20 mmol), XantPhos (231 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (1,30 g, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 15 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol (40:1) e adicionalmente purificado por Combiflash de fase reversa para produzir **264b** como sólido branco (200 mg, 30%). MS-ESI: [M+H]⁺ 339,0.

EXEMPLO 264c ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(5-{[2-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIMIDIN-4-IL]AMINO}-1-METIL-6-OXO-1,6-DI-HIDRO-PIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 264c

[00831] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **264b** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (3-(acetoximetil)-2-(7,7-dimetil-1-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-2(6H)-il)piridin-4-il)borônico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), água (0,5 ml), e tetrahidrofurano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo por 6 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **264c** como sólido marrom (200 mg, 54%). MS-ESI: [M+H]⁺ 612,3.

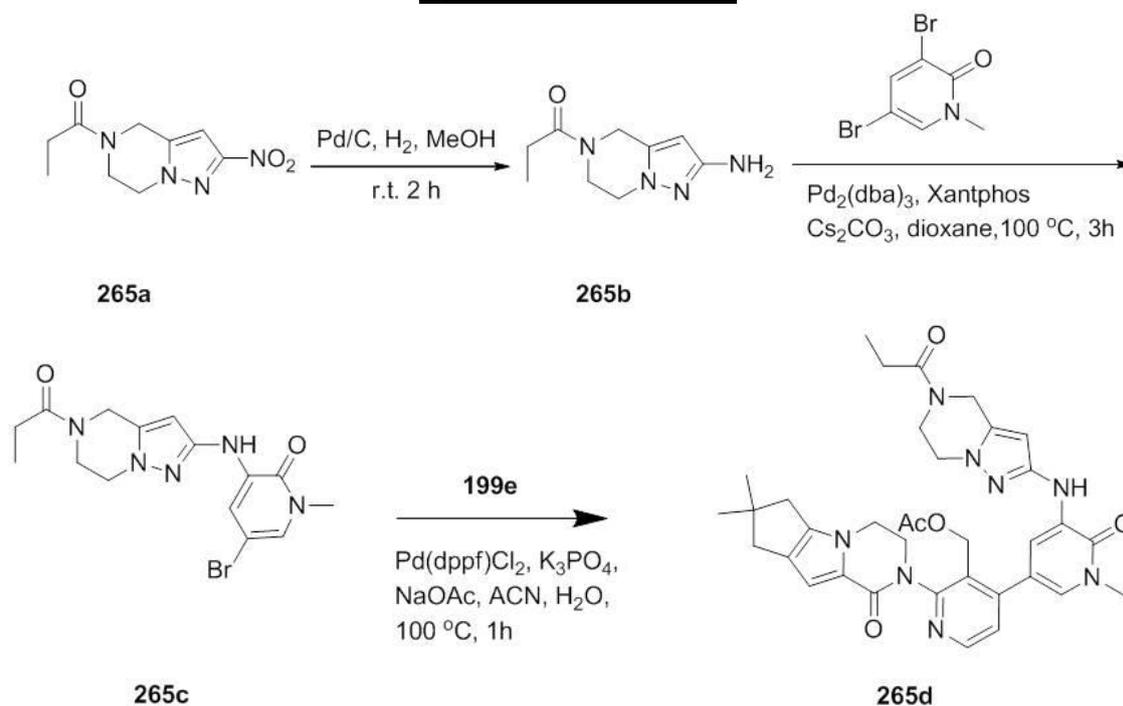
EXEMPLO 264 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[2-(1-HIDRÓXI-1-METIL-ETIL)PIRIMIDIN-4-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 264

[00832] A uma solução de **264c** (170 mg, 0,27 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) e água (2 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (64 mg, 3,0 mmol). A mistura de reação foi agitada a 35°C por 2 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **264** (86 mg, 46%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 570,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, sobreposto, 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, sobreposto, 6H).

EXEMPLO 265A 1-(2-NITRO-6,7-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-

IL)PROPAN-1-ONA 265A



[00833] A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina **209a** (200 mg, 1,19 mmol) em diclorometano (8 ml) foi adicionada Et₃N (240 mg, 2,38 mmol). Após agitação por 5 minutos, uma solução de cloreto de propionila (121 mg, 1,31 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi lavada com água e salmoura, seca em Na₂SO₄, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **265a** (260 mg, 98%) como sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 225,0.

EXEMPLO 265B 1-(2-AMINO-6,7-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-

IL)PROPAN-1-ONA 265B

[00834] A uma solução de **265a** (260 mg, 1,16 mmol) em metanol (10 ml) foram adicionados 10% de Pd/C (26 mg). O sistema foi evacuado e,

então, recarregado com H₂. Após agitação por 2 h, a análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **265b** como um sólido amarelo (225 mg, 99%). MS-ESI: [M+H]⁺ 195,1.

EXEMPLO 265C 5-BROMO-1-METIL-3-(5-PROPIONIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 265C

[00835] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **265b** (200 mg, 1,03 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (414 mg, 1,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,052 mmol), Xantphos (60 mg, 0,103 mmol), Cs₂CO₃ (671,6 mg, 2,06 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 80:1 diclorometano/metanol para produzir **265c** (280 mg, 72%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 380,2.

EXEMPLO 265D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL) METIL 265D

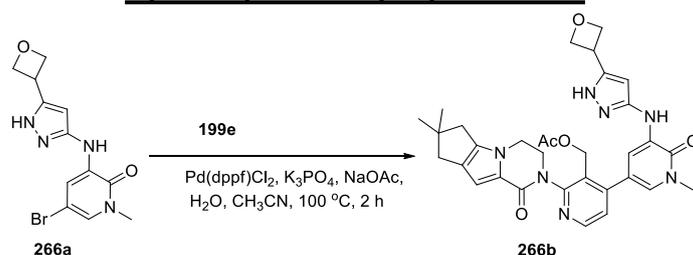
[00836] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **265c** (200 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (834 mg, 2,10 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,0263 mmol), K₃PO₄ (223 mg, 1,052 mmol), acetato de sódio (86 mg, 1,052 mmol),

acetonitrila (10 ml), e água (5 gotas). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **265d** (100 mg, 29%) como óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 653,3.

EXEMPLO 265 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-6-OXO-5-[(5-PROPANOIL-6,7-DIHIDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 265**

[00837] A uma solução de **265d** (100 mg, 0,153 mmol) em THF (3 ml), *i*-propanol (3 ml), e água (5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (37 mg, 1,53 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **265** (50 mg, 54%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 611,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, T=80°C) δ 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, sobreposto, 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**



[00838] Seguindo o esquema de reação da Figura 26, **266a** foi

preparado.

EXEMPLO 266B ACETATO DE (2'-(7,7-DIMETIL-1-OXO-3,4,7,8-TETRAHIDRO-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-DIHDRO-[3,4'-BIPYRIDIN]-3'-IL) METIL 266B

[00839] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **266a** (33 mg, 0,10 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (60 mg, 0,15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0,010 mmol), K₃PO₄ (42 mg, 0,20 mmol), acetato de sódio (16 mg, 0,20 mmol), acetonitrila (6 ml), água (0,1 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **266b** como um sólido branco (17 mg, 28%). MS-ESI: [M+H]⁺ 598,4.

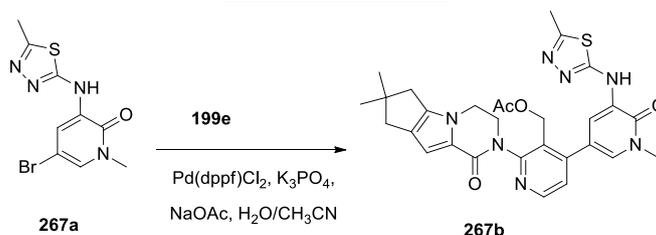
EXEMPLO 266 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(OXETAN-3-IL)-1H-PIRAZOL-3-IL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 266

[00840] Uma mistura de **266b** (15 mg, 0,025 mmol) e hidróxido de lítio (6 mg, 0,25 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (2 X 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **266** (4,5 mg, 33%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 556,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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



[00841] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,15 g, 10,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,00 g, 15,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (916 mg, 1,0 mmol), Xantphos (1,16 g, 2,0 mmol), Cs₂CO₃ (6,52 g, 20,0 mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **267a** (2,2 g, 73%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 301,2.

EXEMPLO 267B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIPIDIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 267B

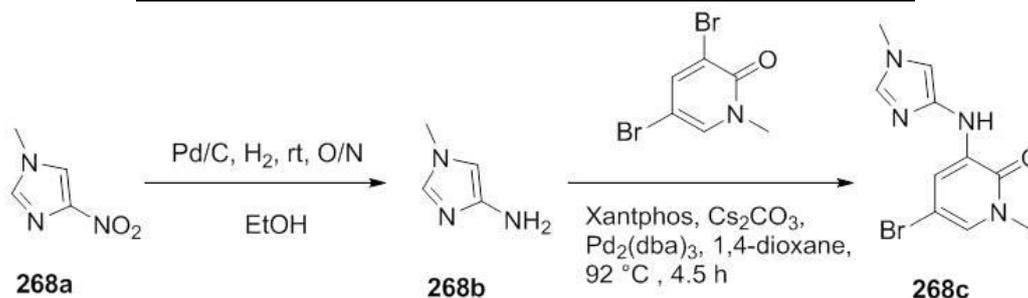
[00842] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **267a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (640 mg, 1,5 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de

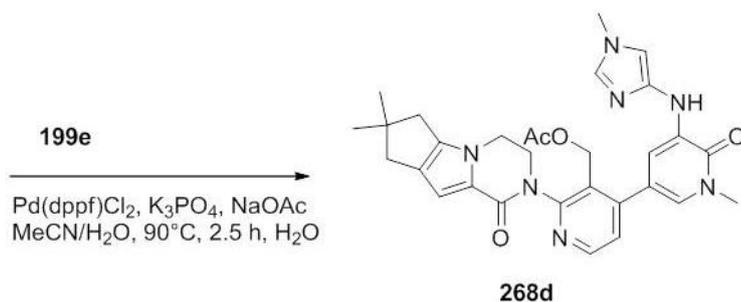
argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **267b** (80 mg, 28%) como um sólido amarelo. MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 267**

[00843] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado **267b** (80 mg, 0,14 mmol), hidróxido de lítio (17 mg, 0,70 mmol), THF (2 ml), *i*-propanol (2 ml), e água (0,5 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 ml) extraído com diclorometano (10 ml x 3) e a camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **267** (32 mg, 43%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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**





[00844] A uma mistura de 4-nitro-1H-imidazol (2,0 g, 17,7 mmol) e K₂CO₃ (3,67 g, 26,5 mmol) em acetonitrila (20 ml) foi adicionado iodometano (1,3 ml, 3,0 g, 21,2 mmol) por gotejamento durante a agitação a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 60°C de um dia para o outro. Esta foi, então, evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (20 ml). A mistura foi extraída com diclorometano (2 X 20 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **268a** como um sólido amarelo (1,8 g, 82%). MS-ESI: [M+H]⁺ 128,1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

EXEMPLO 268B 1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-AMINA 268B

[00845] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com **268a** (1,6 g, 12,6 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 160 mg), e etanol (15 ml). O frasco foi evacuado, carregado com gás hidrogênio, e agitado a temperatura ambiente de um dia para o outro. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **268b** (1,2 g, 98%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 98,2.

EXEMPLO 268C 5-BROMO-1-METIL-3-(1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 268C

[00846] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com 1,4-dioxano (50 ml), **268b** (1,1 g, 11,3 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,0 g, 11,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,0 g, 1,13 mmol), XantPhos (1,3 g, 2,26 mmol), e carbonato de césio (7,3 g, 22,6 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 92°C por 4,5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (100:1 a 50:1) para produzir **268c** (2,4 g, 76 %) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 283,1.

EXEMPLO 268D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 268D

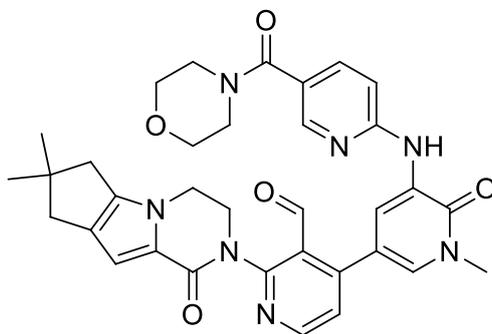
[00847] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **268c** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (80,4 mg, 0,21 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (17,2 mg, 0,021 mmol), K₃PO₄ (89 mg, 0,42 mmol), acetato de sódio (57,1 mg, 0,42 mmol), água (0,2 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2,5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (30:1 a 20:1) para produzir **268d** (110 mg, 37,2%) como sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 268

[00848] Uma mistura de **268d** (100 mg, 0,18 mmol) e hidróxido de lítio (189 mg, 4,5 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4,0 ml) e água (1,0 ml) foi

agitada a 35°C por 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água (5 ml) e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **268** (19,8 mg, 22%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 514,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[1-METIL-5-({5-[(MORFOLIN-4-IL)CARBONIL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 269A



269a

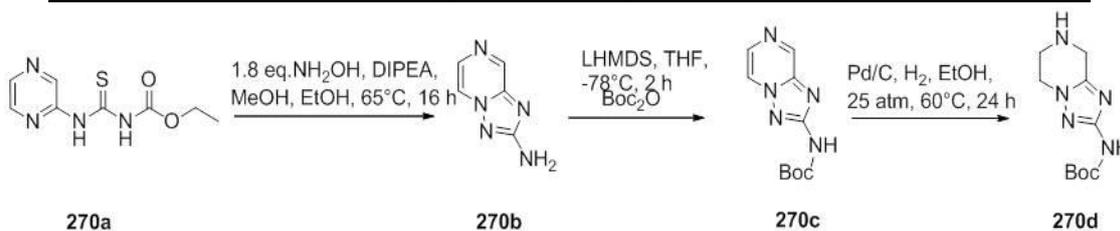
[00849] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **108a** (100 mg, 0,29 mmol), 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-di-oxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **111c** (192 mg, 0,44 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), K₃PO₄ (123 mg, 0,58 mmol), acetato de sódio (47 mg, 0,58 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (5 gotas). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi aquecida a 100°C

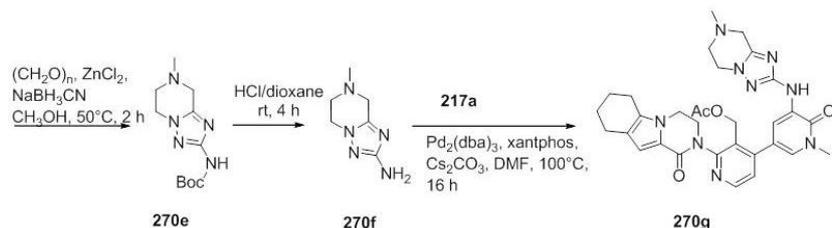
por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. Esta foi resfriada a temperatura ambiente, e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano/metanol 40:1) para produzir **269a** (150 mg, 83%) como um sólido marrom. MS-ESI: $[M+H]^+$ 621,8.

EXEMPLO 269 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[5-(MORFOLINA-4-CARBONIL)-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 269**

[00850] A uma solução de **269a** (150 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (5 ml) e metanol (5 ml) foi adicionado NaBH_4 (18,2 mg, 0,482 mmol). Após agitação a temperatura ambiente por 1 h, a mistura foi arrefecida com NH_4Cl aquoso (10 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 20 ml). O extrato combinado foi lavado com salmoura, seco em Na_2SO_4 , concentrado sob pressão reduzida, e purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **269** (114 mg, 76%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 624,3. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 (sobreposto, 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 **ETIL N-[(PIRAZIN-2-IL)CARBAMOTIOIL]CARBAMATO 270A**





[00851] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com pirazin-2-amina (7,6 g, 80,0 mmol, 1,0 eq.), O-etil carbonisotiocianatidato (12,5 g, 95,4 mmol, 1,2 eq.), e dioxano (150 ml). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Após a reação ser concluída, esta foi concentrada em um volume de cerca de 20 ml sob pressão reduzida e a suspensão resultante foi filtrada. O sólido foi coletado e lavado com acetato de etila (3 × 20 ml) para produzir **270a** (14,0 g, 77%) como um sólido branco. MS-ESI:[M+H]⁺ 227,3.

EXEMPLO 270B [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 270B

[00852] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **270a** (6,00 g, 26,43 mmol, 1,0 eq.), cloridrato de hidroxilamina (3,32 g, 47,52 mmol, 1,8 eq.), DIPEA (12 ml), etanol (40 ml), e metanol (40 ml). A mistura de reação foi agitada a 65°C por 16 horas. Após a reação ser concluída, esta foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada em um volume de cerca de 20 ml sob pressão reduzida. A suspensão resultante foi coletada por filtração e o sólido foi lavado com 60:1 diclorometano/etanol (50 ml) para produzir **270b** (3,3 g, 92%) como um sólido branco. MS-ESI:[M+H]⁺ 136,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 TERC-BUTIL [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILCARBAMATO

270c

[00853] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **270b** (2,00

g, 14,8 mmol, 1,0 eq.), Boc₂O (3,87 g, 17,77 mmol, 1,2 eq.), e THF anidro (60 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi resfriada a -78 °C, após a adição de LHMDs (37,0 ml, 37,0 mmol, 2,5 eq., 1,0M em THF). Após a reação ser agitada a -78°C por 2 horas, esta foi arrefecida com solução de NH₄Cl aquoso saturada (30 ml). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo extraído com diclorometano (3 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:4 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **270c** (1,87 g, 53%) como um sólido branco. MS-ESI:[M-*t*-Bu]⁺ 180,0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 TERC-BUTIL 5,6,7,8-TETRAHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILCARBAMATO 270D

[00854] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **270c** (1,0 g, 4,25 mmol), 20% de paládio em carbono (10% úmido, 200 mg), e etanol (40 ml). Este foi, então, evacuado, carregado com gás hidrogênio (25 atm), e agitado a 60°C por 24 h. O hidrogênio foi evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **270d** (700 mg, 68%). MS-ESI: [M-*t*-Bu]⁺184,0.

EXEMPLO 270E TERC-BUTIL 7-METIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL-CARBAMATO 270E

[00855] Seguindo o procedimento no Exemplo191i, e começando com **270d** (500 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq.), paraformaldeído (630 mg, 21,0 mmol, 10,0 eq.), ZnCl₂/éter dietílico (2,1 ml, 2,1 mmol, 1,0 M), NaBH₃CN (390 mg, 6,3 mmol, 3,0 eq.), e metanol (20 ml) produziram **270e** como um sólido amarelo (500 mg, 94%). MS-ESI: [M-*t*-Bu]⁺198,0.

EXEMPLO 270F 7-METIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 270F

[00856] Seguindo o procedimento no Exemplo 131e, e começando com **270e** (500 mg, 1,97 mmol) a desproteção Boc com ácido produziu **270f** como um sólido amarelo (200 mg, 66%). MS-ESI: [M+H]⁺ 154,1.

EXEMPLO 270G ACETATO DE (4-(1-METIL-5-(7-METIL-5,6,7,8-TETRAHIDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 270G

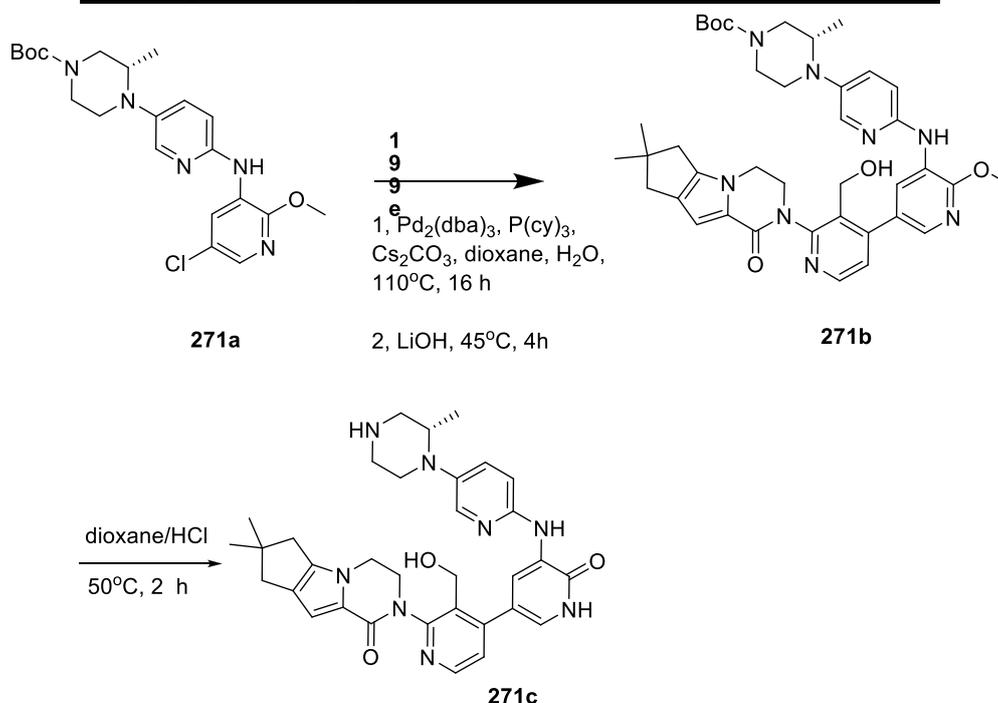
[00857] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **270f** (100 mg, 0,65 mmol, 1,7 eq.), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il) metil **217a** (200 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq.), DMF (10 ml), e carbonato de céσιο (499 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.). Após borbulhar nitrogênio através da solução resultante por 10 minutos, Xantphos (44 mg, 0,076 mmol, 0,20 eq.) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (35 mg, 0,038 mmol, 0,10 eq.) foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecida a 100°C por 16 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (50 ml) e água (10 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **270g** (90 mg, 41%). MS-ESI: [M+H]⁺ 598,3.

EXEMPLO 270 2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(7-METIL-6,8-DIHDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 270

[00858] Seguindo o procedimento para o Exemplo 241, e

começando com **270g**(90 mg, 0,15 mmol), produziu-se **270** como um sólido branco (47 mg, 56%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 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, sobreposto, 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 (S)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-CLORO-2-METOXIPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 271A



[00859] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), (S)-*tert*-butil 4-(6-amino piridin-3-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato **101h** (2,04 g, 7,0 mmol), 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (2,8 g, 12,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (640 mg, 0,70 mmol), XantPhos (404,6 mg, 0,70 mmol), e carbonato de céσιο (4,56 g, 14,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 4 h. Após este tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente. A mesma foi, então,

filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:3 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **271a** (1,7 g, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 434,2.

EXEMPLO 271B TERC-BUTIL (3S)-4-(6-{[5-(2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-4-IL)-2-METOXIPIRIDIN-3-IL] AMINO}PIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 271B

[00860] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **271a** (650 mg, 1,50 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (1,79 g, 4,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (137,2 mg, 0,15 mmol), P(cy)₃ (167,4 mg, 0,60 mmol), Cs₂CO₃ (978 mg, 3,0 mmol), dioxano (20 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C por 16 h. Após este tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente. Monidrato de hidróxido de lítio (1,89 g, 45 mmol) e água (2,0 ml) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 45°C por 4 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **271b** (290 mg, 27%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 709,3.

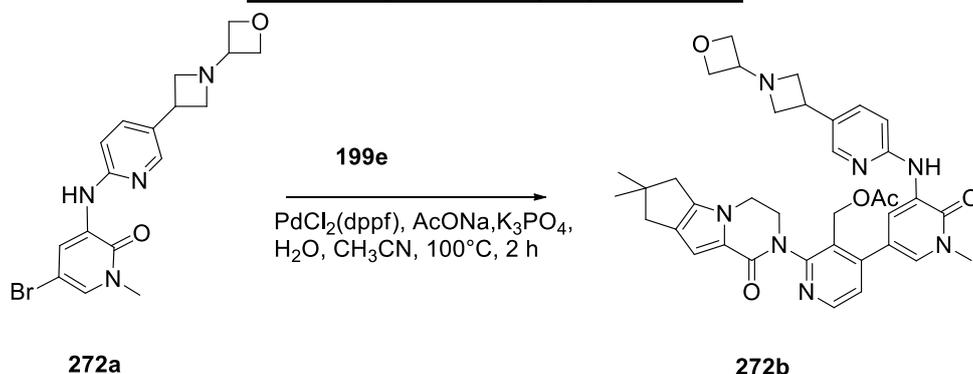
EXEMPLO 271C 10-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-({5-[(2S)-2-METILPIPERAZIN-1-IL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-IL]-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 271C

[00861] Uma solução de **271b** (286,6 mg, 0,40 mmol) em dioxano/HCl (30 ml) foi agitada a 50°C por 2 h. A mesma foi evaporada sob pressão reduzida para produzir **271c** (450 mg, bruto) como um sólido preto. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 271

[00862] A uma solução de **271c** (450 mg, 0,75 mmol) em metanol (10 ml) foram adicionados oxetan-3-ona (162 mg, 2,25 mmol), NaBH₃CN (141,8 mg, 2,25 mmol), e ZnCl₂ (306 mg, 2,25 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mesma foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml) e o extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **271** (23,0 mg, 8,8%, ao longo de duas etapas) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺651,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto, 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)AZETIDIN-3-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 272A



[00863] Uma mistura de 3-(5-(azetidin-3-il)piridin-2-ilamino)-5-

bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **239b** (140 mg, 0,42 mmol), oxetan-3-ona (91 mg, 1,26 mmol), NaBH₃CN (78 mg, 1,26 mmol), e cloreto de zinco (171 mg, 1,26 mmol) em metanol (10 ml) foi agitada a 50°C por 2 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e água (5 ml) foi adicionada ao resíduo. A mesma foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **272a** (145 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 390,8.

EXEMPLO 272B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-[1-METIL-5-({5-[1-(OXETAN-3-IL)AZETIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXOPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL) METIL 272B

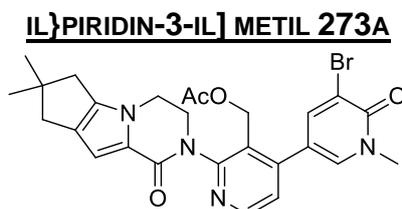
[00864] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **272a** (140 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diaza-triciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (140 mg, 0,35 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0,035 mmol), acetato de sódio (58 mg, 0,70 mmol), K₃PO₄ (148 mg, 0,70 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (6 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **272b** (114 mg, 46%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 664,4.

EXEMPLO 272 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-[1-(OXETAN-3-IL)AZETIDIN-3-IL]-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 272

[00865] Uma mistura de **272b** (114 mg, 0,17 mmol) e hidróxido de lítio (41 mg, 1,7 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água

(5 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (3 X 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **272** (52 mg, 50%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 622,3. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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 (bs, 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-

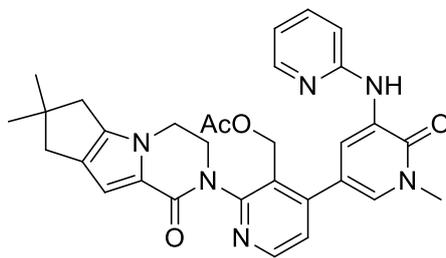


273a

[00866] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 3-bromo-5-iodo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **214b** (1,57 g, 5,0 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (1,98 g, 5,0 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (205 mg, 0,25 mmol), K_3PO_4 (2,12 g, 10,0 mmol), acetato de sódio (820 mg, 10,0 mmol), acetonitrila (45 ml), e água (1 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N_2 . A mistura de reação foi agitada a $30^\circ C$ por 3 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **273a** (580 mg, 22%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 539,2. 1H NMR (500 MHz,

CDCl₃) 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-TETRAHIDRO-1H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-2(6H)-IL)-1-METIL-6-OXO-5-(PIRIDIN-2-ILAMINO)-1,6-DIHDRO-[3,4'-BIPYRIDIN]-3'-IL) METIL 273B



273b

[00867] Em um frasco de 1 dracma foram adicionados **273a** (40 mg, 0,074 mmol), 2-aminopiridina, (1,2 equiv), carbonato de césio (1,5 equiv), Xantphos (10 mol%) e tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (5 mol%) em 1,4-dioxano seco (0,2 M). A reação foi, então, agitada a 80°C por 3 horas. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a reação foi, então, diluída com diclorometano (3 ml) e lavada com água (2 x 3 ml). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto **273b** foi, então, realizado na etapa subsequente sem 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-TETRAHIDRO-CICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 273

[00868] Em um frasco de 1 dracma foi adicionado **273b** (1 equiv) em uma mistura 4:1 de THF e água (1 ml). Hidróxido de lítio (1,5 equiv) foi, então, adicionado à mistura e a reação foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi, então, diluída com diclorometano (3 ml) e lavada com água (2 x 3 ml). A camada orgânica foi coletada, seca em sulfato de magnésio,

filtrada, e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia de fase reversa para fornecer **273**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 274

[00869] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-metilpirazina por 2-aminopiridina, **274** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 275

[00870] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-fluoropiridina por 2-aminopiridina, **275** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)-4-PIRIDIL]-1-METIL-2-OXO-3-PIRIDIL]AMINO]PIRIDINA-3-CARBONITRILÓ 276

[00871] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopiridina, **276** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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-METÓXI-2-PIRIDIL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 277

[00872] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-metoxipiridina por 2-aminopiridina, **277** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 278

[00873] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-ciclopropilpiridina por 2-aminopiridina, **278** foi preparado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 279

[00874] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-trifluorometilpiridina por 2-aminopiridina, **279** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-(MORFOLINA-4-CARBONIL)PIRAZOL-3-IL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 280

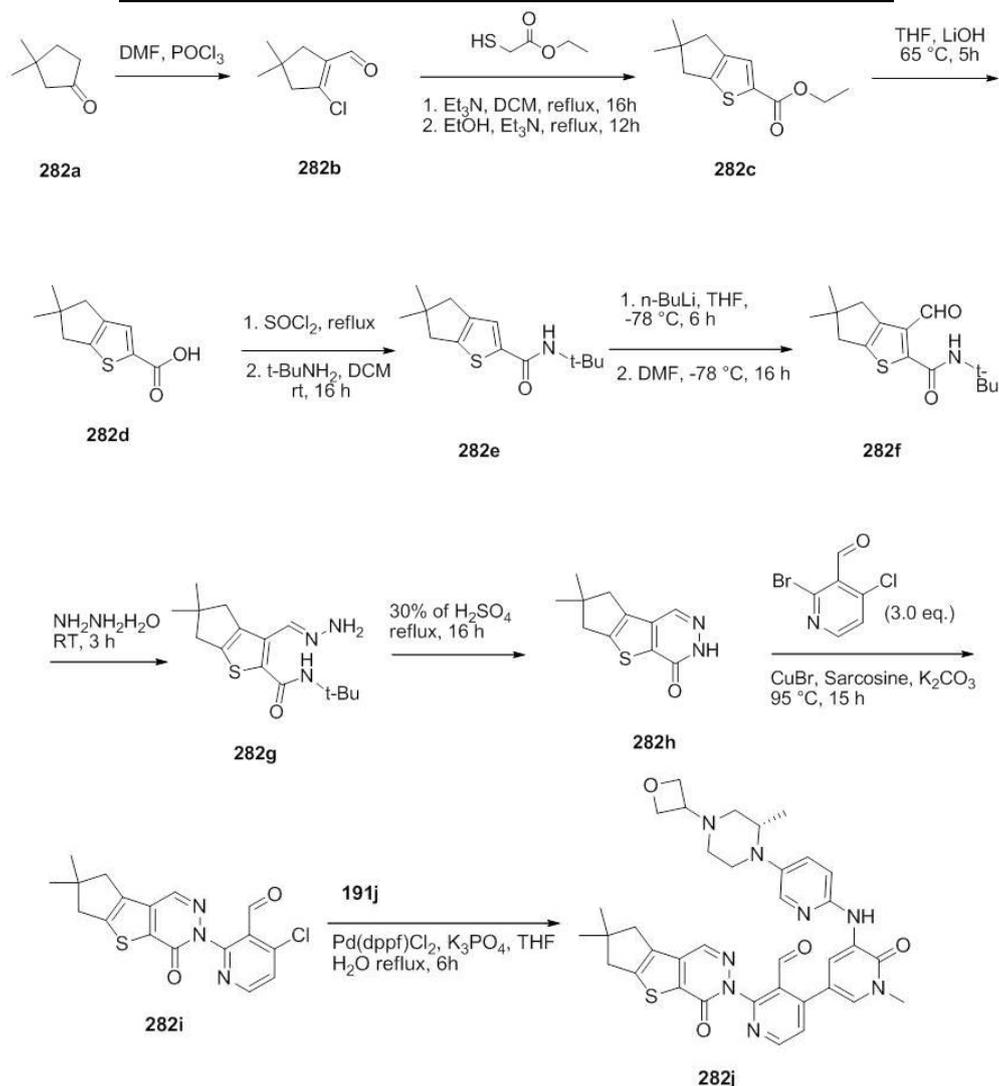
[00875] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(morfolino)metanona por 2-aminopiridina, **280** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,1$ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 281

[00876] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 2-amino-5-metilpiridina for 2-aminopiridina, **281** foi preparado. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 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



[00877] A uma suspensão de CuI (81,0 g, 420 mmol) em éter etílico anidro (500 ml) resfriada a 0°C foi adicionada a solução de metil lítio em éter etílico (430 ml, 860 mmol, 2,0M) ao longo de um período de 30 minutos. A mistura foi agitada a 0°C por 2 h. À mistura acima foi adicionada 3-metilciclopent-2-enona (33,6 g, 350 mmol) por gotejamento ao longo de um período de 1 h a 0°C. A

mistura resultante foi agitada a 0°C por outras 2 h. Esta foi, então, arrefecida com NH₄Cl saturado (300 ml) e filtrada. O filtrado foi extraído com éter etílico (2 X 200 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Mg₂SO₄ anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir **282a** como um óleo incolor (28 g, 71%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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

[00878] A uma solução de DMF (18,3 g, 250 mmol) em diclorometano (300 ml) resfriado a 0°C foi adicionado POCl₃ (40,5 g, 250 mmol) ao longo de um período de 10 minutos. A mistura foi agitada a 20°C por 1 h. À mistura acima foi adicionado **282a** (28,0 g, 250 mmol) por gotejamento ao longo de um período de 20 minutos. A mistura resultante foi aquecida em refluxo por 20 h. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e despejada em uma solução de acetato de sódio (60 g) em água gelada (400 g). A mistura foi extraída com diclorometano (2 X 300 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 X 200 ml), seca em Mg₂SO₄ anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir **282b** como um óleo incolor (33,0 g, bruto). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 ETIL 5,5-DIMETIL-5,6-DI-HIDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-CARBOXILATO 282C

[00879] A uma solução de **282b** (33,0 g, bruto) em diclorometano (400 ml) e trietilamina (60 g, 600 mmol) foi adicionado etil 2-mercaptoacetato (19,2 g, 160 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 6 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (400 ml) e trietilamina (60 g, 600 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 12 h. A mesma foi novamente concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo

com 40:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **282c** como um sólido amarelo (18,0 g, 32%, ao longo de duas etapas). MS-ESI: [M+H]⁺ 225,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-DIHDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-CARBOXÍLICO 282D**

[00880] À solução de **282c** (16,0 g, 71,0 mmol) em propan-2-ol (200 ml), tetrahidrofurano (200 ml), e água (200 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (6,82 g, 284 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 65°C por 5 h. Os solventes orgânicos foram removidos sob pressão reduzida. O pH do resíduo foi ajustado em 1,0 com ácido clorídrico (12*M*). O precipitado foi coletado por filtração e seco *in vacuo* para produzir **282d** (12,0 g, 86%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 196,9.

EXEMPLO 282E **N-TERC-BUTIL-5,5-DIMETIL-5,6-DIHDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-CARBOXAMIDA 282E**

[00881] A suspensão de **282d** (12,0 g, 61,0 mmol) em SOCl₂ (80 ml) foi aquecida a 65°C por 2 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (20 ml), que foi adicionado à solução de 2-metilpropan-2-amina (4,45 g, 61,0 mmol) e trietilamina (18,0 g, 180 mmol) em diclorometano (180 ml). A mistura resultante foi agitada por 16 h e diluída com diclorometano (200 ml). A mesma foi lavada com água (3 X 50 ml), seca em Mg₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir **282e** (15,0 g, 97%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 252,0.

EXEMPLO 282F **N-TERC-BUTIL-3-FORMIL-5,5-DIMETIL-5,6-DIHDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-CARBOXAMIDA 282F**

[00882] A uma solução de **282e** (1,5 g, 6,0 mmol) em THF anidro (60 ml) resfriada a -70°C foi adicionada a solução de *n*-butil lítio (10,0 ml, 25 mmol, 2,5 *M* em hexano) ao longo de um período de 5 minutos. A mesma foi agitada a -70°C por 6 h. DMF (1,3 g, 18,0 mmol) foi adicionado ao longo de um

período de 5 minutos e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por de um dia para o outro. A mesma foi, então, arrefecida com NH₄Cl saturado (40 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (2 X 30 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Mg₂SO₄ anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir **282f** como um sólido amarelo (1,34 g, 80%). MS-ESI: [M+H]⁺ 280,3.

EXEMPLO 282G N-TERC-BUTIL-3-(HIDRAZONOMETIL)-5,5-DIMETIL-5,6-DIHDRO-4H-CICLOPENTA[B]TIOFENO-2-CARBOXAMIDA 282G

[00883] A uma solução de 85% hidrazina aquosa (10 ml) em THF (180 ml) foi adicionado **282f** (5,6 g, 20,0 mmol) em THF anidro (20 ml) ao longo de um período de 5 minutos. A mesma foi agitada a 20°C por 3 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **282g** como sólido preto (6,0 g, rendimento: 95%, pureza: 95%). MS-ESI: [M+H]⁺ 294,0.

EXEMPLO 282H 4,4-DIMETIL-7-TIA-10,11-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6),11-TRIEN-9-ONA 282H

[00884] Uma solução de **282g** (3,8 g, 13,0 mmol) em 30% de H₂SO₄ (100 ml) foi aquecida em refluxo por 16 h. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com diclorometano (3 X 200 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **282h** como um sólido amarelo (1,72 g, 60%). MS-ESI: [M+H]⁺ 221,0.

EXEMPLO 282I 4-CLORO-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10,11-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6),11-TRIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 282I

[00885] Seguindo os procedimentos, conforme descritos no Exemplo 108a, e começando com **282h** (330 mg, 1,5 mmol) e 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (950 mg, 4,5 mmol), **282i** foi obtido como um sólido amarelo

(260 mg, 48%). MS-ESI: [M+H]⁺ 359,9.

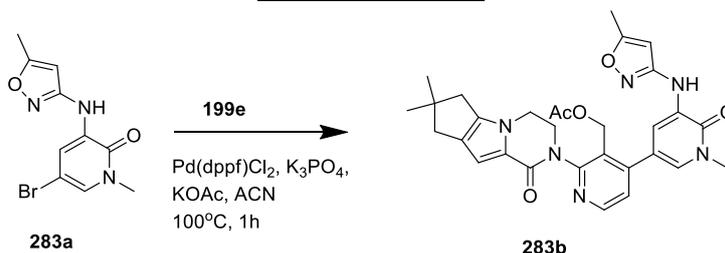
EXEMPLO 282J 2-(4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10,11-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6),11-TRIEN-10-IL)-4-[1-METIL-5-((5-((2S)-2-METIL-4-(OXETAN-3-IL)PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL}AMINO)-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 282J

[00886] Seguindo o procedimento para preparação no Exemplo 191k, e começando com **282i** (216 mg, 0,60 mmol), 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 mmol), **282j** foi obtido como um sólido amarelo (407 mg, 48%). MS-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-DIHIPOCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 282

[00887] Seguindo os procedimentos no Exemplo 191, e começando com **282j** (370 mg, 0,55 mmol), **282** foi obtido como um sólido amarelo (64 mg, 17%). MS-ESI: [M+H]⁺ 681,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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



[00888] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-metilisoxazol-3-amina (1,0 g, 10,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (4,09 g, 15,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (467 mg, 0,51 mmol), Xantphos (598 mg, 1,02 mmol), Cs₂CO₃ (6,65 g, 20,4 mmol), e dioxano (50 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura de reação foi aquecida a 100°C por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. Este foi filtrado quando a mistura ainda estava quente. O filtrado foi resfriado a temperatura ambiente e a precipitação resultante foi coletada por filtração para produzir **283a** (1,6 g, 55%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 284,1.

EXEMPLO 283B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(5-METIL-1,2-OXAZOL-3-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 283B

[00889] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **283a** (150 mg, 0,53 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (834 mg, 2,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,026 mmol), K₃PO₄ (224 mg, 0,053 mmol), acetato de sódio (87 mg, 1,1 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (5 gotas). Após três ciclos de vácuo/N₂ flush, a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. Então, esta foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com acetonitrila para produzir o **283b** (100 mg, 34%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 557,3.

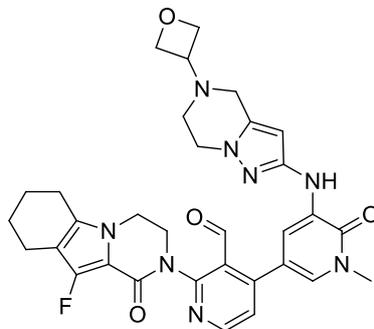
EXEMPLO 283 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METILISOXAZOL-3-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 283

[00890] A uma solução de **283b** (90 mg, 0,162 mmol) em THF (5

ml), *i*-propanol (5 ml), e água (5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (3,8 mg, 1,62 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (20 ml×3). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **283** (65 mg, 78%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 514,9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)-4-(1-METIL-5-(5-(OXETAN-3-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-**

IL)NICOTINALDEÍDO 284A



284a

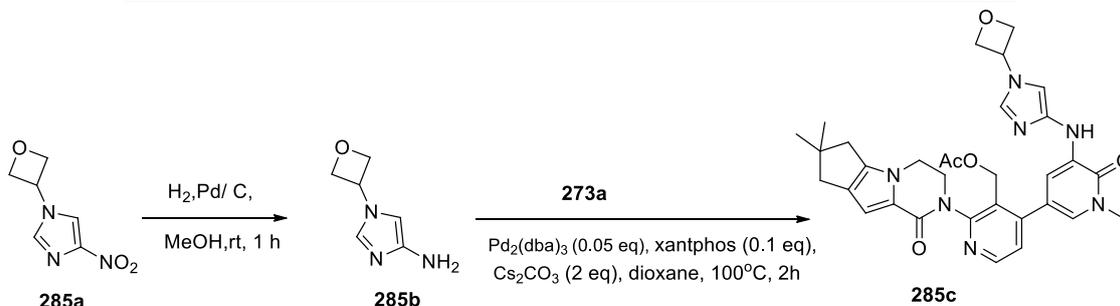
[00891] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com 1-metil-3-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona **163a** (354 mg, 0,83 mmol), 4-cloro-2-(10-fluoro-1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)nicotinaldeído **134c** (289 mg, 0,83 mmol), PdCl₂(dppf) (68 mg, 0,08 mmol), K₃PO₄ (352 mg, 1,66 mmol), acetato de sódio

(136 mg, 1,66 mmol), acetonitrila (50 ml), e água (3 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **284a** (305 mg, 60%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺:613,6.

EXEMPLO 284 **10-FLUORO-2-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[[5-(OXETAN-3-IL)-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 284**

[00892] A uma suspensão de **284a** (250 mg, 0,41 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (47 mg, 1,23 mmol) a 0°C. A mistura foi agitada por 30 minutos. Esta foi, então, arrefecida com água (2 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **284** (20 mg, 6,6 %). MS-ESI: [M+H]⁺ 615,6. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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), 2,842,82 (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**



[00893] Um tubo vedado foi carregado com 4-nitro-1H-imidazol (500 mg, 4,42 mmol), 3-iodo oxetano (920 mg, 5,0 mmol), Cs₂CO₃ (2,90 g, 8,84

mmol), e dioxano (12 ml). O tubo vedado foi aquecido a 120°C por 16 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **285a** como um sólido branco (250 mg, 33%). MS-ESI: [M+H]⁺ 170,2.

EXEMPLO 285B 1-(OXETAN-3-IL)-1H-IMIDAZOL-4-AMINA 285B

[00894] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **285a** (100 mg, 0,6 mmol), 10% de paládio em carbono (10% úmido, 10 mg) e metanol (10 ml). O frasco foi evacuado, carregado com gás hidrogênio (*através de balão*), e agitado por 1 h a temperatura ambiente. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **285b** (70 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 140,3.

EXEMPLO 285C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(1-METIL-5-{[1-(OXETAN-3-IL)-1H-IMIDAZOL-4-IL]AMINO}-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL} METIL 285C

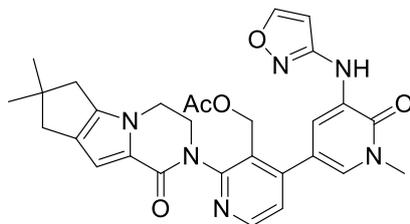
[00895] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **285b** (40 mg, 0,28 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (150 mg, 0,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,015 mmol), XantPhos (18 mg, 0,03 mmol), carbonato de céσιο (200 mg, 0,6 mmol), e 1,4-dioxano (6 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob

pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **285c** como um sólido amarelo (80 mg, 47%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 285

[00896] Uma mistura de **285c** (80 mg, 0,13 mmol) e hidróxido de lítio, -água (55 mg, 1,3 mmol) em *i*-propanol /THF (3:2, 5 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e água (5 ml) foi adicionada ao resíduo. A mesma foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **285** (36 mg, 50%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 556,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(1,2-OXAZOL-3-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIPIDIRIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 286A



286a

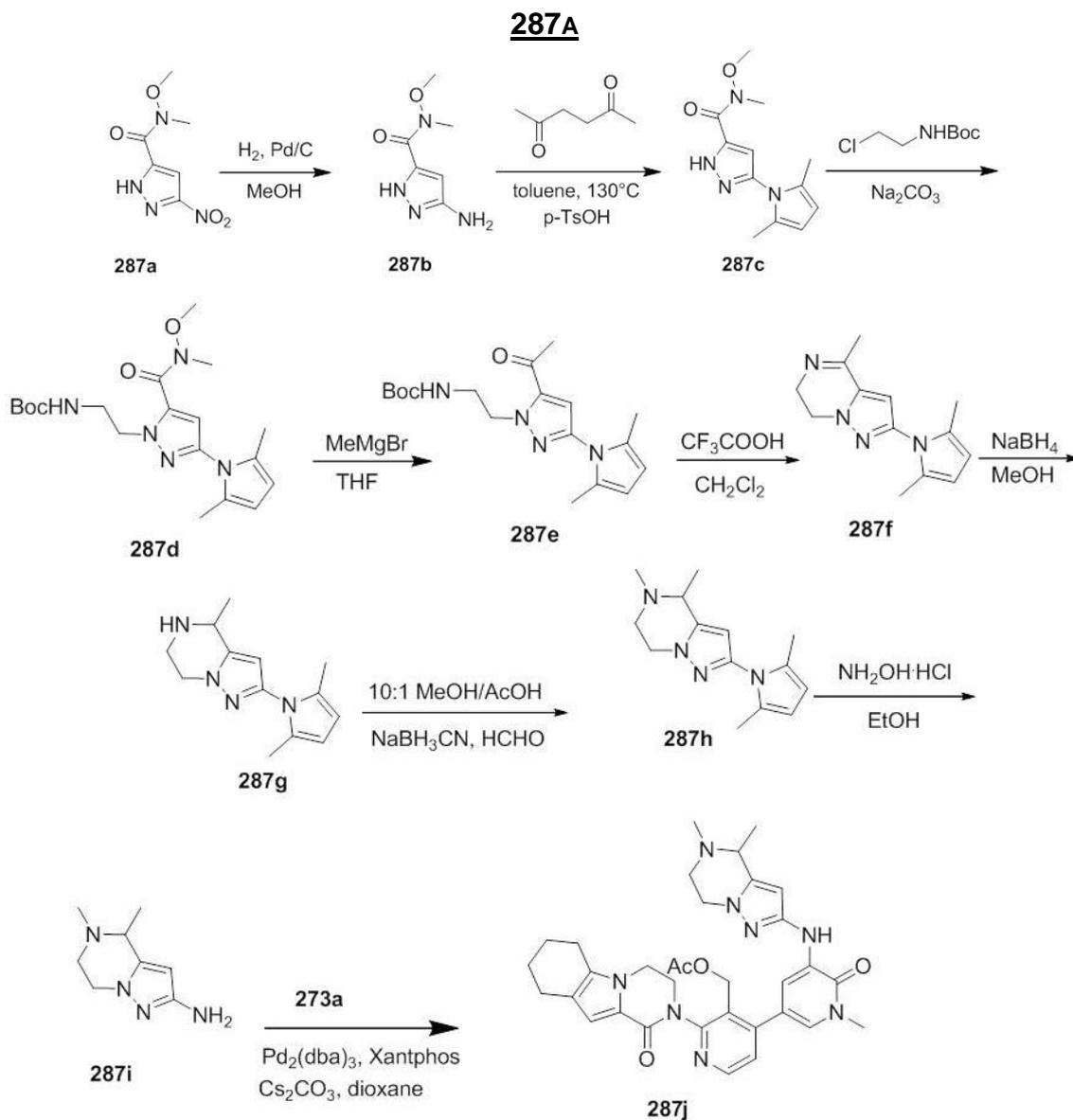
[00897] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-

oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (161 g, 0,30 mmol), isoxazol-3-amina (25 mg, 0,30 mmol), carbonato de céσιο (196 mg, 0,60 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (14,0 mg, 0,015 mmol) e xantphos (17 mg, 0,030 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 10 ml). O filtrado orgânico combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **286a** (96 mg, 59%) como um sólido amarelo. MS-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-**

TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 286

[00898] A uma solução de **286a** (96 mg, 0,18 mmol) em THF/*i*-propanol /água(5/3/2mL) foi adicionado hidróxido de lítio (21 mg, 0,88 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi evaporada sob pressão e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **286** como um sólido branco (75 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 501,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-METÓXI-N-METIL-3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA

[00899] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 500 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (15,7 g, 1,0 eq., 100 mmol), N,O-dimetilcloridrato de hidroxilamina (19,5 g, 2,0 eq., 200 mmol), HATU (76,0 g, 2,0 eq., 200 mmol), trietilamina (40,4 g, 4,0 eq., 400 mmol), e diclorometano (300 ml). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por de um dia para o outro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **287a** (16,0

g, 80%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 201,1.

EXEMPLO 287B 3-AMINO-N-METÓXI-N-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA 287B

[00900] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **287a** (16,0 g, 1,0 eq., 80,0 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 800 mg), e metanol (100 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada sob atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente de um dia para o outro. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **287b** (11,0 g, 81%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 171,1.

EXEMPLO 287C 3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)-N-METÓXI-N-METIL-1H-PIRAZOL-5-CARBOXAMIDA 287C

[00901] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um agitador magnético e uma armadilha de Dean-Stark foi carregado com **287b** (11,0 g, 1,0 eq., 64,7 mmol), hexano-2,5-diona (11,1 g, 1,5 eq., 97,2 mmol), monidrato de ácido p-toluenossulfônico (558 mg, 0,05 eq., 3,24 mmol), e tolueno (100 ml). A mistura de reação foi refluxada de um dia para o outro. A mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:2 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **287c** (10,4 g, 65%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 249,0.

EXEMPLO 287D TERC-BUTIL 2-(3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)-5-(METOXI(METIL)CARBAMOIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)ETILCARBAMATO 287D

[00902] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287c** (10,4 g, 1,0 eq., 41,9 mmol), terc-butil 2-cloroetilcarbamato (37,7 g, 5,0 eq., 210,0 mmol), Na_2CO_3 (22,3 g, 5,0 eq., 210,0 mmol), e DMF (100 ml). A mistura de reação foi agitada a 110°C de um dia para o outro. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura

resultante foi despejada em água (200 ml) e extraída com acetato de etila (3 X 100 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etila para produzir **287d** (10,8 g, 66%) como óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 392,0.

EXEMPLO 287E **TERC-BUTIL 2-(5-ACETIL-3-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)-1H-PIRAZOL-1-IL)ETILCARBAMATO 287E**

[00903] Um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287d** (7,82 g, 1,0 eq., 20,0 mmol) e THF (100 ml) sob proteção de N₂. Uma solução de MeMgBr (3,0 M em éter) (17 ml, 2,5 eq., 50,0 mmol) foi adicionada a -78°C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 h e arrefecida com solução de NH₄Cl saturada. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 4:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **287e** como óleo incolor (5,40 g, 78%). MS-ESI: [M+H]⁺ 347,0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,93 (bs, 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**

[00904] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287e** (5,40 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), CF₃COOH (10 ml), e diclorometano (50 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida para produzir **287f** bruto, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 229,1.

EXEMPLO 287G 2-(2,5-DIMETIL-1H-PIRROL-1-IL)-4-METIL-4,5,6,7-**TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 287G**

[00905] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287f** (3,56 g, 1,0 eq., 15,6 mmol), NaBH₄ (2,96 g, 5,0 eq., 78,0 mmol), e metanol (50 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (50 ml) e diclorometano (50 ml). A fase de água foi extraída com diclorometano (3 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 diclorometano/metanol para produzir **287g** como um óleo incolor (1,54 g, 43% ao longo de duas etapas). MS-ESI: [M+H]⁺ 231,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-**TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 287H**

[00906] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287g** (1,54 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), formaldeído (37% em água) (1,09 g, 2,0 eq., 13,4 mmol), NaBH₃CN (2,11 g, 5,0 eq., 33,5 mmol), HOAc (3 ml), e metanol (30 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (50 ml) e diclorometano (50 ml). A fase de água foi extraída com diclorometano (3 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **287h** bruto, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 245,0.

EXEMPLO 287I 4,5-DIMETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-**AMINA 287I**

[00907] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **287h** (1,63 g, 1,0 eq., 6,70 mmol), NH₂OH·HCl (2,33 g, 5,0 eq., 33,5 mmol), e etanol (50 ml). A mistura foi refluxada por 2 dias. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **287i** como um sólido amarelo (211 mg, 19%). MS-ESI: [M+H]⁺ 167,1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5,36 (s, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 3,61 (bs, 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL

287J

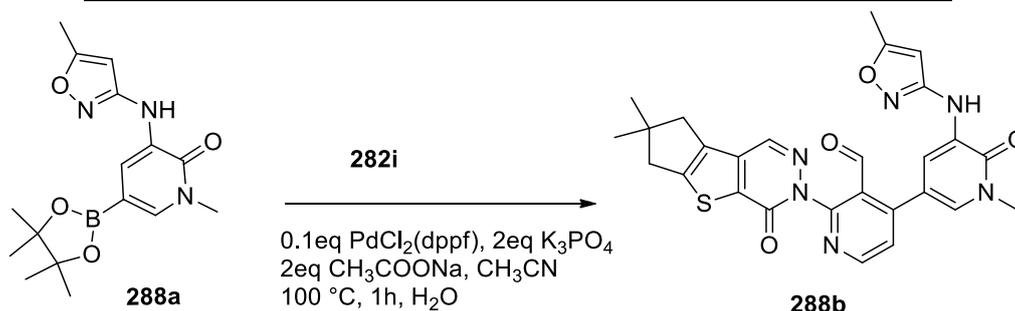
[00908] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **287i** (20 mg, 1,0 eq., 0,12 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il) metil **273a** (127 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,0 mg, 0,1 eq., 0,010 mmol), Xantphos (11 mg, 0,2 eq., 0,020 mmol), Cs₂CO₃ (78 mg, 2,0 eq., 0,24 mmol), e dioxano (5 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi agitada a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **287j** como um sólido marrom (60 mg, 82%). MS-ESI: [M+H]⁺ 610,9.

EXEMPLO 287 2-[4-[5-[(4,5-DIMETIL-6,7-DIHIIDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 287

[00909] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **287j** (60 mg, 1,0 eq.,

0,098 mmol), hidróxido de lítio (12 mg, 5,0 eq., 0,49 mmol), *i*-propanol/THF (4/4 ml), e água (1 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **287** como um sólido amarelo (24 mg, 43%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 568,9. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 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**



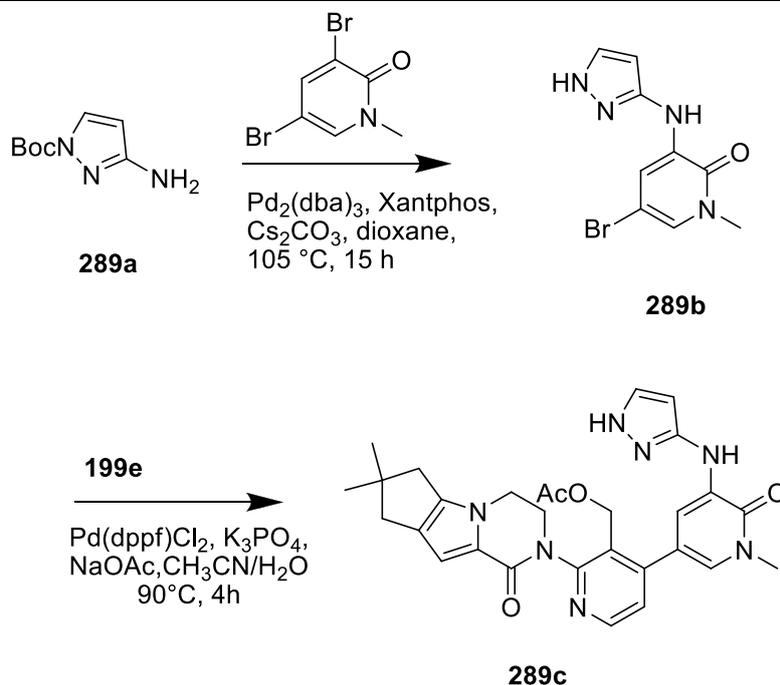
[00910] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **283a** (330 mg, 1,16 mmol), Pin_2B_2 (442 mg, 1,74 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 0,058 mmol), X-Phos (55 mg, 0,116 mmol), acetato de potássio (227 mg, 2,32 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N_2 , a mistura foi aquecida a 70°C por 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **288a** (300 mg, 78%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 332,3.

EXEMPLO 288B 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10,11-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDRO-PIRIDIN-3-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 288B

[00911] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldeído **282i** (72 mg, 0,20 mmol), **288a** (102 mg, 0,30 mmol), PdCl₂(dppf) (16 mg, 0,020 mmol), K₃PO₄ (85 mg, 0,40 mmol), acetato de sódio (33 mg, 0,40 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio na mistura por 10 minutos, um condensador de refluxo foi fixado ao frasco e a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **288b**, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHDROCILOPENTA[3,4]TIENO[1,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 288

[00912] Uma mistura de **288a** (82 mg, 0,16 mmol) e NaBH₄ (18,1 mg, 0,48 mmol) em metanol (10 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi arrefecida com água (5 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **288** (54 mg, duas etapas: 34%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 531,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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 **TERC-BUTIL 3-AMINO-1H-PIRAZOL-1-CARBOXILATO 289A**

[00913] A uma mistura de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina (3,0 g, 36 mmol) e trietilamina (7,6 g, 75 mmol) em 1,4-dioxano (35 ml) foi adicionado (Boc)₂O (7,8 g, 36 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica eluindo com 3:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **289a** como um sólido branco (3,4 g, 52%). MS-ESI: [M+H]⁺ 184,1.

EXEMPLO 289B **3-(1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-5-BROMO-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 289B**

[00914] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **289a** (2,2 g, 12 mmol), XantPhos (0,69 g, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,1 g, 1,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (6,4 g, 24 mmol), Cs₂CO₃ (15,6 g, 48 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 10 minutos, a mesma foi aquecida a 105°C por 15 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo da mistura foi lavado com metanol (8 ml) para produzir **289b** como um sólido amarelo pálido (1,2 g, 37%). MS-ESI: [M+H]⁺ 269,1.

EXEMPLO 289c ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-6-OXO-5-[(1H-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 289c

[00915] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **289b** (200 mg, 0,74 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-{3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (360 mg, 0,90 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (320 mg, 1,5 mmol), acetato de sódio (123 mg, 1,5 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com N₂. Então, este foi aquecido a 90°C por 4 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 diclorometano/metanol para produzir **289c** como um sólido amarelo pálido (150 mg, 38%). MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 289

[00916] Uma mistura de **289c** (150 mg, 0,28 mmol) e hidrato de hidróxido de lítio (236 mg, 5,6 mmol) em THF (4 ml), *i*-propanol (4 ml) e água (2 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e diluída com água (10 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (3 X 15 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **289** como um

um sólido amarelo (900 mg, 32%). MS-ESI: [M+H]⁺ 283,1.

EXEMPLO 290B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 290B

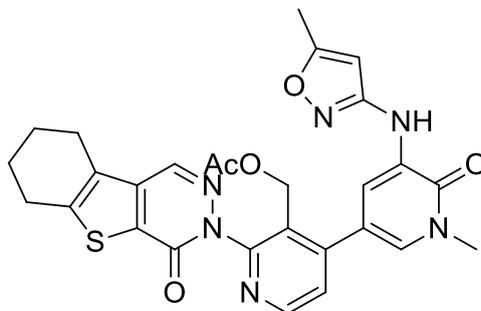
[00918] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (595 mg, 1,5 mmol), **290a** (282 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ (424 mg, 2,0 mmol), acetato de sódio (164 mg, 2,0 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (82 mg, 0,1 mmol), e acetonitrila/água(15/1 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi aquecida a 100°C por 1,5 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para **290b** (300 mg, 54%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 556,1.

EXEMPLO 290 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 290

[00919] A uma solução de **290b** (139 mg, 0,25 mmol) em THF (5mL), propan-2-ol (5 ml), e água (2 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (60 mg, 2,5 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi lavado com salmoura, seco em Na₂SO₄, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

HPLC preparativo de fase reversa para produzir **290** (30 mg, 23%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 514,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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-DIHIROPIDRIDIN-3-IL}-2-{6-OXO-8-TIA-4,5-DIAZATRICICLO[7,4,0,0^{2,7}]TRIDECA-1(9),2(7),3-TRIEN-5-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 291A



291a

[00920] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com acetato de (2-{6-oxo-8-tia-4,5-diazatriciclo[7,4,0,0^{2,7}]trideca-1(9),2(7),3-trien-5-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **230i** (150 mg, 0,31 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(5-metilisoxazol-3-ilamino)piridina-2(1H)-ona **283a** (88 mg, 0,31 mmol), PdCl₂(dppf) (24 mg, 0,031 mmol), K₃PO₄ (131 mg, 0,62 mmol), acetato de sódio (61 mg, 0,62 mmol), água (0,2 ml), e acetonitrila (10 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e agitado a 100°C por 3 h. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A camada orgânica foi separada e a camada de água foi extraída com diclorometano (2 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de

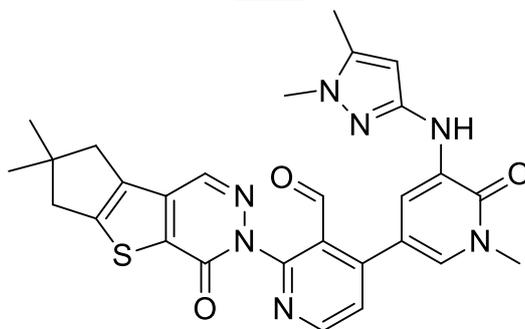
gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **291a** (104 mg, 60%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 559,1.

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

[00921] A uma solução de **291a** (100 mg, 0,18 mmol) em THF/ *i*-propanol /água (10/5/5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (43 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente. Após ser agitada por 1 h, a MS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água (10 ml) e diclorometano (15 ml). A fase de água foi extraída com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **291** (56 mg, 60%) como sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 517,2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,6}]DODECA-1(8),(6),11- TRIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO

292A



292a

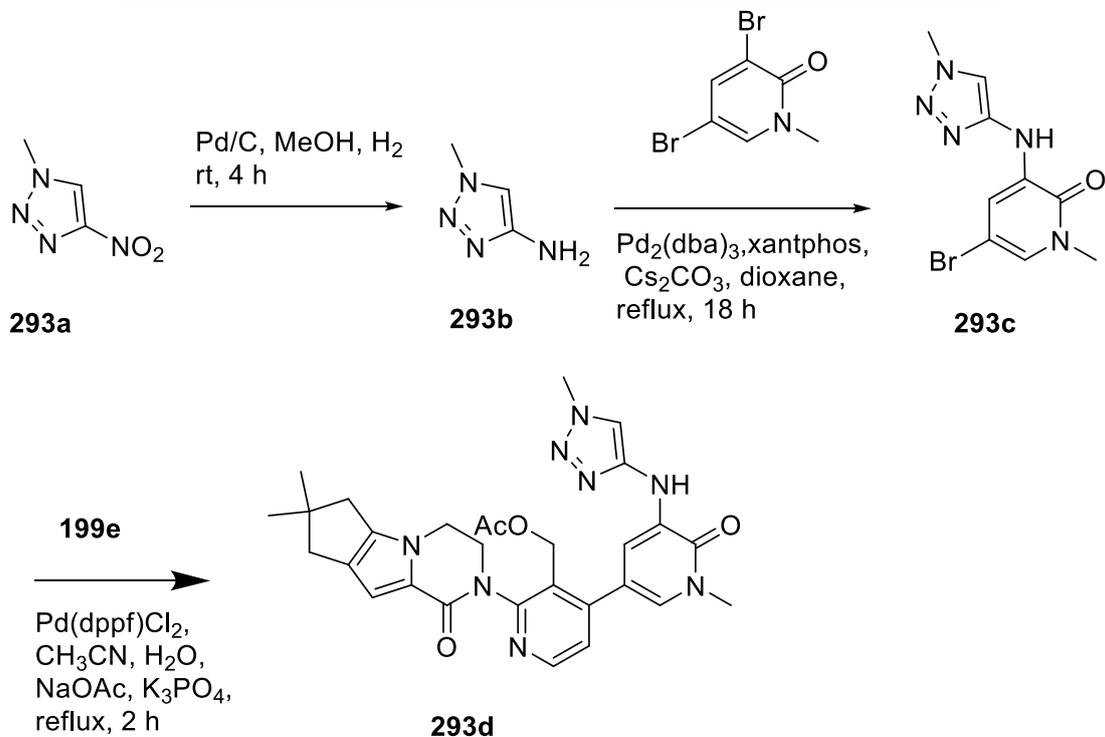
[00922] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado 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 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldeído **282i** (538,5 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,5 mg, 0,10 mmol), tricicloexilfosfina (112 mg, 0,40 mmol), carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), e água (0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 75°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **292a** (300 mg, bruto) como um sólido preto. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 292

[00923] A uma solução de **292a** (162,6 mg, 0,30 mmol) em metanol (6 ml) foi adicionado boroidreto de sódio (114 mg, 3,0 mmol) a 0°C. A reação foi agitada a 25°C por 0,5 h. It foi, então, arrefecida com água (10 ml). A mistura resultante foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **292** (35 mg, 22%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 543,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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

[00924] A um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100-ml contendo 4-nitro-2H-1,2,3-triazol (2,0 g, 17,5 mmol) e THF (10 ml) a 0°C foi adicionado NaH (1,7 g, 35,0 mmol, 2,0 eq.). A mistura foi agitada a 0°C por 15 min. Uma solução de iodometano (3,68 g, 26,3 mmol, 1,5 eq.) em acetona (40 ml) foi adicionada e a mistura resultante de reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Após este tempo, a reação foi arrefecida com água (20 ml) a 0°C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (100 ml). O mesmo foi, então, lavado com salmoura, seco em Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 6:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **293a** (800 mg, 35%) como um sólido amarelo-claro e o regioisômero 1-metil-5-nitro-1H-1,2,3-triazol (1,34 g, 60%) como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 4,26 (s, 3H).

EXEMPLO 293B 1-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-AMINA 293B

[00925] Seguindo o procedimento no Exemplo130b, e começando com **293a** (800 mg, 6,25 mmol) e 10% de paládio em carbono (50% úmido, 160 mg) produziu-se **293b** como um sólido amarelo (600 mg, 98%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,65 (brs, 2H).

EXEMPLO 293C 5-BROMO-1-METIL-3-(1-METIL-1H-1,2,3-TRIAZOL-4-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 293C

[00926] Seguindo o procedimento no Exemplo130c, e começando com **293b** (500 mg, 5,10 mmol, 1,0 eq.) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,04 g, 7,65 mmol, 1,5 eq.) produziu-se **293c** como um sólido amarelo (760 mg, 52%). MS-ESI: [M+H]⁺ 283,9.

EXEMPLO 293D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 293D

[00927] Seguindo o procedimento no Exemplo283b, e começando com **293c** (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq.) e ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10 -diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (629 mg, 1,59 mmol, 3,0 eq.) produziu-se **293d** como um sólido amarelo (110 mg, 37%). MS-ESI: [M+H]⁺ 557,4.

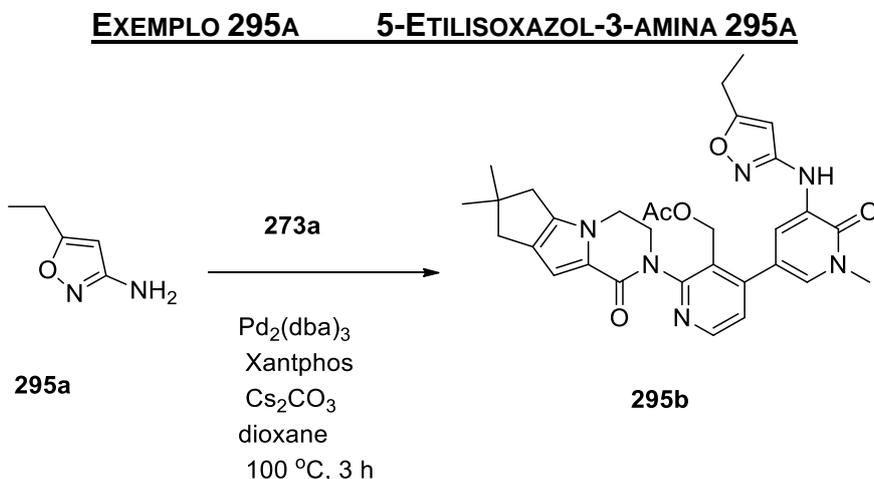
EXEMPLO 293 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(1-METILTRIAZOL-4-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 293

[00928] Seguindo o procedimento no Exemplo283, e começando com **293d** (110 mg, 0,20 mmol) produziu-se **293** como um sólido amarelo pálido (78 mg, 75%). MS-ESI: [M+H]⁺ 514,9. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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 (brs, 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 294**

[00929] Seguindo os procedimentos no Exemplo 273, e substituindo 5-(terc-butil)isoxazol-3-amina por 2-aminopiridina, **294** foi preparado (5,1 mg, 16% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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-MS *m/z* 557,4 [M+1].



[00930] A uma solução de 3-oxopentanonitrila (1,0 g, 10,3 mmol) em água (20 ml) foi adicionado NaOH (535,6 mg, 13,4 mmol). Após agitação por 5 minutos, cloridrato de hidroxilamina (787,4 mg, 11,33 mmol) foi adicionado e mistura foi aquecida a 40°C por 12 h. Neste ponto, HCl conc. (3 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50°C por 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. Este foi, então, resfriado a temperatura ambiente e ajustou o pH em

10 com NaOH aquoso (30%). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **295a** como um sólido amarelo (300 mg, 25%). MS-ESI: [M+H]⁺ 113,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(5-ETIL-1,2-OXAZOL-3-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIROPIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 295B

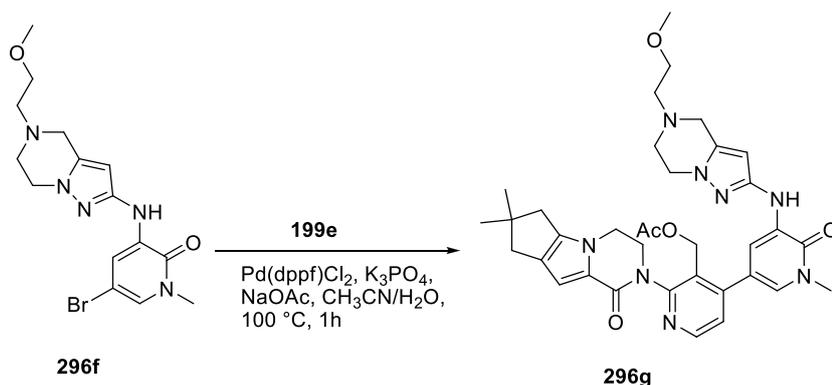
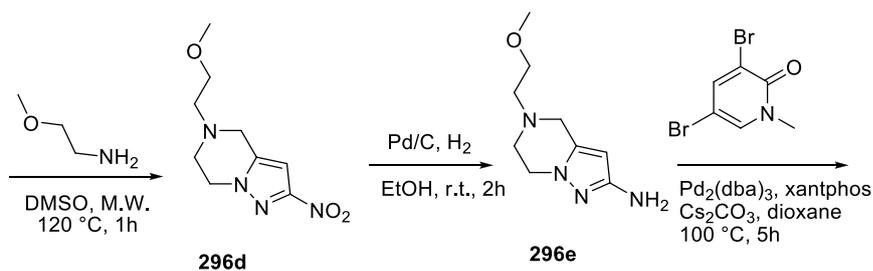
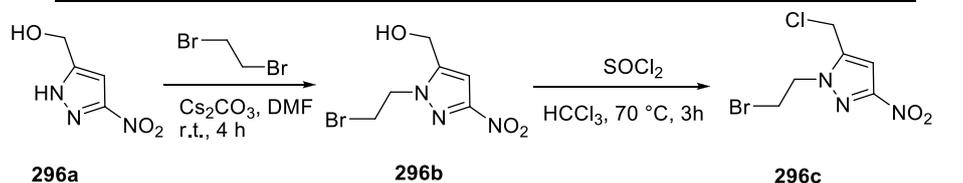
[00931] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **295a** (24,8 mg, 0,222 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (100 mg, 0,185 mmol), Pd₂(dba)₃ (8,5 mg, 0,0093 mmol), Xantphos (10,7 mg, 0,019 mmol), Cs₂CO₃ (120,6 mg, 0,37 mmol), e dioxano (10 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com acetonitrila (0,5 ml) para produzir **295b** como sólido branco (52 mg, 49,5%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 295

[00932] A uma solução de **295b** (42 mg, 0,0736 mmol) em THF

(4 ml), *i*-propanol(4 ml), e água (4 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (17,7 mg, 0,736 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (5 ml) e extraído com diclorometano (3 X 20 ml). O extrato combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **295** (22 mg, 57%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 528,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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



[00933] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de A 100-ml equipado com uma entrada de nitrogênio foi purgado com nitrogênio e carregado com ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (0,56 g, 3,56 mmol) e THF (8 ml). O sistema foi resfriado a -5°C usando um banho de gelo/acetona. A solução complexa de Borano-THF (1,0M, 11 ml, 11,0 mmol) foi adicionada em uma taxa que manteve a temperatura de reação interna abaixo de 5°C. Após a adição ser concluída, o banho de arrefecimento foi removido e a reação foi agitada a 60°C por 3 h. Após este tempo a reação foi resfriada até -5°C usando um banho de gelo/acetona, água (2 ml) e 4N de ácido clorídrico (2 ml) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 70°C por 1 h a fim de destruir o complexo de borano-pirazol. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida em um volume de aproximadamente 1 ml. Acetato de etila (20 ml) e água (10 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada por 15 min. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (4 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 10 ml), salmoura (10 ml), e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **296a** (345 mg, 68%) como um sólido amarelo-claro. MS-ESI: [M+H]⁺ 144.

EXEMPLO 296B (1-(2-BROMOETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-IL)METANOL 296B

[00934] Uma mistura de **296a** (345 mg, 2,41 mmol), e carbonato de cézio (965 mg, 2,96 mmol) em DMF (5 ml) foi resfriada a 0°C usando um banho de gelo/acetona e dibromoetano (4,48 g, 24,1 mmol) foi adicionado por partes (sem exotermia). A reação foi agitada a 0°C por 1 h e temperatura ambiente por 4 h. Após este tempo acetato de etila (20 ml) e água (15 ml) foram adicionados. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (10 ml), salmoura (10 ml), e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi

removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 6:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **296b** (300 mg, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 250.

EXEMPLO 296C 1-(2-BROMOETIL)-5-(CLOROMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL 296C

[00935] Um frasco de fundo arredondado com três gargalos de 50-ml equipado com uma entrada de nitrogênio e um condensador de refluxo foi purgado com nitrogênio e carregado com **296b** (438 mg, 1,76 mmol) e clorofórmio (10 ml). A reação foi resfriada a -5°C usando um banho de gelo/acetona e SOCl₂ (628 mg, 5,28 mmol) foi adicionado por partes. O banho de arrefecimento foi removido e a reação foi agitada a 70°C por 3 h. Após este tempo, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo e a solução resultante foi resfriada a -5°C. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (3 ml) foi adicionado até um pH de 8,5 ser atingido. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica combinada foi lavada com carbonato de sódio aquoso saturado (2 x 5 ml), salmoura (10 ml), e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **296c** (284 mg, 60%).

EXEMPLO 296D 5-(2-METOXIETIL)-2-NITRO-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 296D

[00936] Um frasco de micro-ondas equipado com um agitador magnético foi carregado com **296c** (2,67 g, 10,0 mmol), 2-metoxietanamina (2,25 g, 30,0 mmol), e DMSO (14 ml). A mistura de reação foi aquecida a 120°C sob irradiação por micro-ondas por 1,0 h. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (40 ml). A mistura foi lavada com água (3 X 15 ml). A camada orgânica foi seca e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão e o resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **296d** (1,7 g, 75%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 227,0.

EXEMPLO 296E 5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 296E

[00937] A uma solução de **296d** (1,7 g, 7,5 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado Pd/C (10%, 800 mg). A reação foi carregada com gás hidrogênio (*através de balão*) e agitada a temperatura ambiente por 2 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **296e** como um sólido amarelo (1,2 g, 82%), que foi diretamente usado sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 197,3.

EXEMPLO 296F 5-BROMO-3-(5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 296F

[00938] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), **296e** (588 mg, 3,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (800 mg, 3,0 mmol), e carbonato de céσιο (1,96 g, 6,0 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 20 minutos, xantphos (173 mg, 0,30 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (137 mg, 0,15 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 15 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **296f** (745 mg, 65%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 382,9.

EXEMPLO 296G ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 296G

[00939] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), **296f** (190 mg, 0,50 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,025 mmol), acetonitrila (8 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A camada de água foi extraída com diclorometano (2 × 20 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **296g** (163 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 654,9.

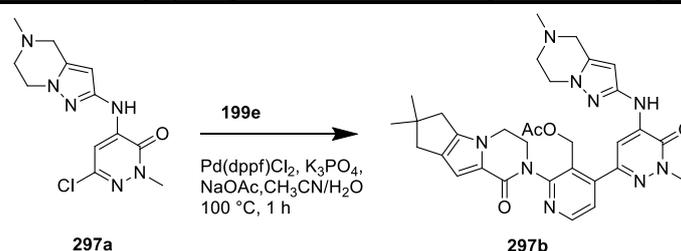
EXEMPLO 296 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 296

[00940] A uma solução de **296g** (160 mg, 0,245 mmol) em THF/*i*-propanol/água(8/5/3mL) foi adicionado hidróxido de lítio (29 mg, 1,22 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e evaporada sob pressão. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **296** como um sólido branco (117 mg, 78%). MS-ESI: [M+H]⁺ 613,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-

TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)PIRIDAZIN-3(2H)-ONA 297A



[00941] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (30 ml), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **113e** (1,70 g, 11,2 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,68 g, 12,0 mmol), e carbonato de céσιο (7,30 g, 22,4 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 30 minutos, Xantphos (0,59 g, 1,02 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (467 mg, 0,51 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/flash de argônio e aquecido a 90°C por 2 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O filtrado foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **297a** (1,9 g, 60%) como um sólido marrom. LCMS: $[M+H]^+$ 295,1.

EXEMPLO 297B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIIDROPIRIDAZIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL) METIL 297B

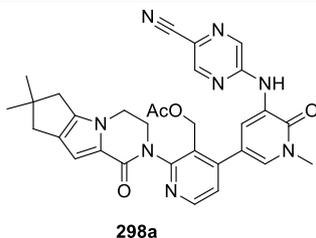
[00942] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado

com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **297a** (195 mg, 0,66 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (315 mg, 0,66 mmol), PdCl₂(dppf) (40 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (250 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrila (8 ml), e água (1 ml). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com N₂. Este foi, então, aquecido a 100°C por 1 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **297b** como um sólido amarelo (150 mg, 38%). MS-ESI: [M+H]⁺ 612,3.

EXEMPLO 297 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(5-METIL-6,7-DIHI-DRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 297

[00943] Uma mistura de **297b** (150 mg, 0,24 mmol) e hidrato de hidróxido de lítio (96 mg, 2,4 mmol) em THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), e água (2 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre diclorometano (15 ml) e água (10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **297** como um sólido amarelo pálido (98 mg, 70%). MS-ESI: [M+H]⁺ 570,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL}-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-
DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 298A**



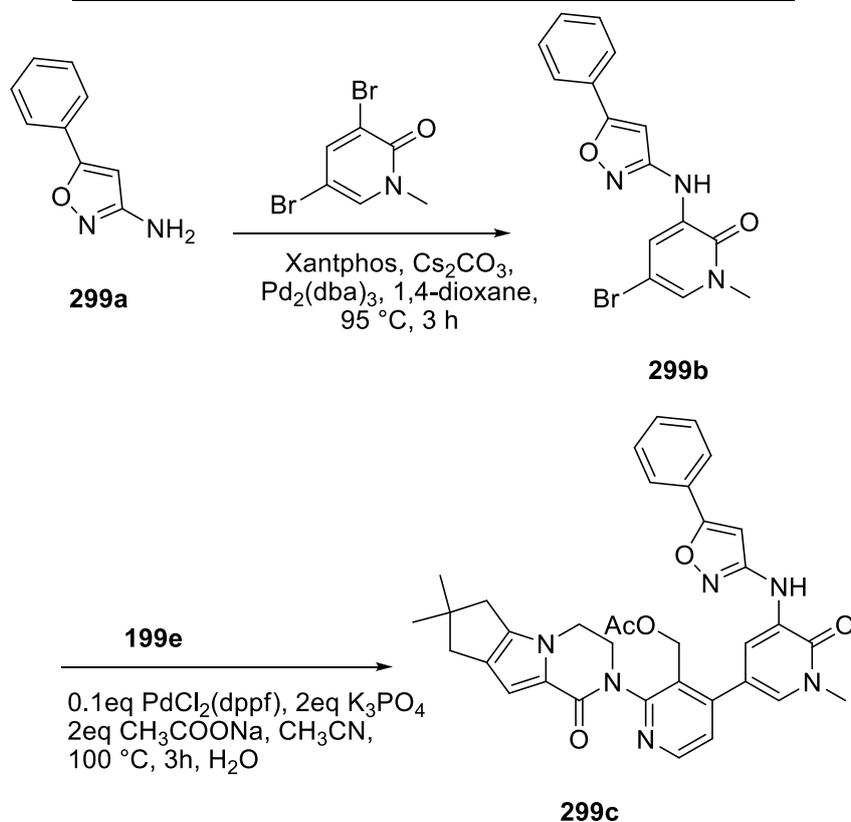
[00944] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}]piridin-3-il] metil **273a** (269 mg, 0,50 mmol), 5-aminopirazina-2-carbonitrilo (60 mg, 0,50 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0,050 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100°C sob irradiação por micro-ondas por 1 h após três vezes atmosfera/lavagem com argônio. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol (50 ml). O filtrado combinado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **298a** (200 mg, 69%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 579,3.

**EXEMPLO 298 5-[[5-[2-(7,7-DIMETIL-4-OXO-1,2,6,8-
TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)-4-
PIRIDIL]-1-METIL-2-OXO-3-PIRIDIL]AMINO]PIRAZINA-2-CARBONITRILU 298**

[00945] Uma mistura de **298a** (200 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de lítio (84 mg, 3,5 mmol) em *i*-propanol /THF (5 ml/5 ml) e água (2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (20 ml) e água (10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi

purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **298** (40 mg, 21%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 537,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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



[00946] A uma solução agitada de 3-oxo-3-fenilpropanonitrilo (1,5 g, 10,3 mmol) e NaOH (452 mg, 11,3 mmol) em água (10 ml)/EtOH (10 ml) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (785 mg, 11,3 mmol). A mistura foi agitada a 80°C por de um dia para o outro. Neste ponto, HCl conc. (1,3 ml, 15,5 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 80°C por 2 h. Esta foi, então, basificada ao pH 10 e extraída com acetato de etila. O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etila/éter de

petróleo (1:50 a 1:10) para produzir **299a** como um sólido amarelo (1,1 g, 68%).
MS-ESI: [M+H]⁺161,3.

EXEMPLO 299B **5-BROMO-1-METIL-3-(5-FENILISOXAZOL-3-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 299B**

[00947] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), **299a** (640 mg, 4,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,1 g, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (366,8 mg, 0,40 mmol), XantPhos (462,4 mg, 0,80 mmol), e carbonato de céσιο (2,6 g, 8,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 92°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi lavado com acetonitrila para produzir **299b** (1,7 g, 87%). MS-ESI: [M+H]⁺ 346,0.

EXEMPLO 299C **ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-6-OXO-5-[(5-FENIL-1,2-OXAZOL-3-IL)AMINO]-1,6-DIHDROPIRIDIN-PIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 299c**

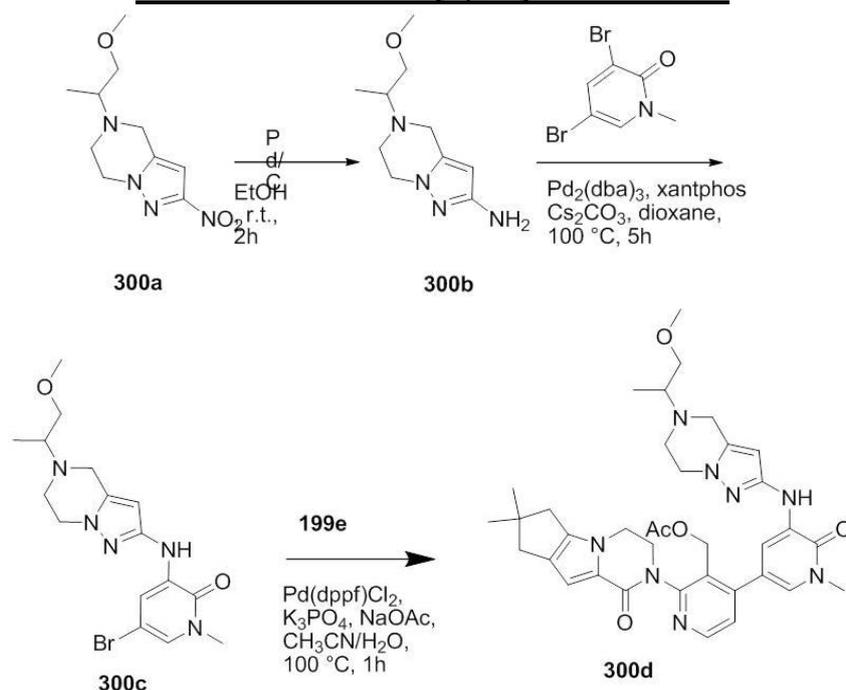
[00948] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **299b** (138 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (158,8 mg, 0,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32,7 mg, 0,040 mmol), K₃PO₄ (169,6 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (108,8 mg, 0,80 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **299c** como um sólido marrom (120 mg, 49%). MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 299**

[00949] Uma mistura de **299c** (100 mg, 0,16 mmol) e hidróxido de lítio (96 mg, 4,0 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 40°C por 30 min. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com água (5 ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano for três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **299** como um sólido branco (35 mg, 31%). MS-ESI: [M+H]⁺ 576,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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-**

TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 300A



[00950] Um frasco de micro-ondas equipado com um agitador magnético foi carregado com 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (1,0 g, 3,7 mmol), 1-metoxipropan-2-amina (1,0 g, 11,2 mmol), e DMSO (6 ml). A mistura foi aquecida a 120 °C sob irradiação por micro-ondas durante 1,0 h. Esta foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com água (30 ml). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila(60/1 a 1/1) para produzir **300a** (600 mg, 68%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 241,0.

EXEMPLO 300B 5-(1-METOXIPROPAN-2-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 300B

[00951] A uma solução de **300a** (600 mg, 2,5 mmol) em EtOH (40 ml) foi adicionado Pd/C (10%, 60 mg). A mistura de reação foi carregada com gás hidrogênio (*através de balão*) e agitada a temperatura ambiente por 2 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **300b** como um sólido amarelo (467 mg, 89%), que foi usado sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 211,1.

EXEMPLO 300C 5-BROMO-3-(5-(1-METOXIPROPAN-2-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]-PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 300C

[00952] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (40 ml), **300b** (400 mg, 1,9 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (H-001) (508 mg, 1,9 mmol), e carbonato de céσιο (1,24 g, 3,8 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 20 minutos, xantphos (109 mg, 0,19mmol) e Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0,095 mmol) foram

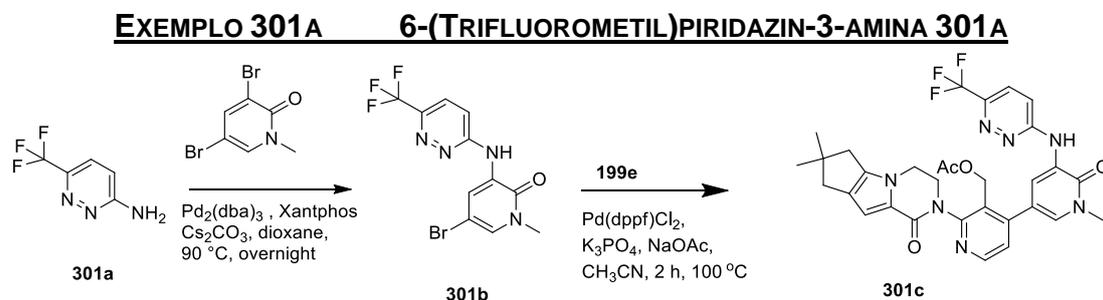
adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 30 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **300c** (436 mg, 58%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 396,0.

EXEMPLO 300D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 300D

[00953] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), **300c**(240 mg, 0,80 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (98 mg, 1,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,030 mmol), e acetonitrila/água (12/0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 1h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada de água foi extraída com diclorometano (2 × 30 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **300d** (200 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 669,4.

EXEMPLO 300 (R)-2-(3'-(HIDROXIMETIL)-5-((5-(1-METOXIPROPAN-2-IL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIDRO-[3,4'-BIPIRIDIN]-2'-IL)-7,7-DIMETIL-2,3,4,6,7,8-HEXAHIDRO-1H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 300

[00954] A uma solução de **300d** (200 mg, 0,30 mmol) em THF/*i*-propanol/água(6/3/3mL) foi adicionado hidróxido de lítio (36 mg, 1,5 mmol). A mistura foi agitada a 30°C por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (15 ml) e (10 ml). A fase de água foi extraída com acetato de etila (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi seca, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. HPLC Preparativo e a resolução quiral produziram os dois enantiômeros: **300** (35 mg, 18,6%) como sólido branco; e **303** (28 mg, 15 %) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 627,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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).



[00955] Uma mistura de 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina (1,6 g, 8,80 mmol) e hidróxido de amônio (9 ml) em THF (3 ml) foi aquecida a 100 °C em um reator de micro-ondas por 1 h. Após este período, a mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi extraído com diclorometano. O extrato

combinado foi seco em MgSO₄, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para produzir **301a** (1,3 g, 93%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 164,1.

EXEMPLO 301B 5-BROMO-1-METIL-3-(6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDAZIN-3-ILAMINO)PIRIDIN-2(1H)-ONA 301B

[00956] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **301a** (750 mg, 4,6 mmol), XantPhos (532 mg, 0,92 mmol), Pd₂dba₃ (421 mg, 0,46 mmol), 2-bromo-4-cloronicotinaldeído (H-001) (1,84 g, 6,9 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,2 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 90°C por de um dia para o outro. Após a conclusão da reação, a mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com metanol (30 ml). O filtrado combinado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **301b** (1,38 g, 89%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 350,8.

EXEMPLO 301C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(1-METIL-6-OXO-5-{6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDAZIN-3-IL}AMINO}-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 301C

[00957] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **301b** (300 mg, 0,86 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (824 mg, 1,72 mmol), CH₃COONa (140 mg, 1,72 mmol), PdCl₂(dppf) (70 mg, 0,086 mmol), K₃PO₄ (360 mg, 1,72 mmol), acetonitrila (20 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 20 minutos, esta foi aquecida a 100°C sob atmosfera de nitrogênio durante 2 h. A

mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **301c** como sólido branco (125 mg, 23%). MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 301

[00958] Uma mistura de **301c** (90 mg, 0,14 mmol) e hidróxido de lítio (24 mg, 0,56 mmol) em *i*-propanol /THF/água (6 ml /4 ml /2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **301c** como um sólido branco (39 mg, 48%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 580,3. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 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

[00959] A uma solução agitada de MeNH_2 (30% em peso de água) (2,5 g, 20 mmol) em acetona (10 ml) a 0°C (banho de gelo) foi adicionado K_2CO_3 (415 mg, 3 mmol), após a adição por gotejamento de uma solução de 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (220 mg, 1 mmol) em acetona (5 ml). A mistura de reação foi, então, aquecida a temperatura ambiente e agitada por 3 h. O solvente foi removido e o resíduo foi extraído com cloreto de metileno (3 X 15 ml), seco em Na_2SO_4 e concentrado para produzir **302a** como um óleo amarelo (170 mg, 99%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS: $(M+H)^+$ 171.

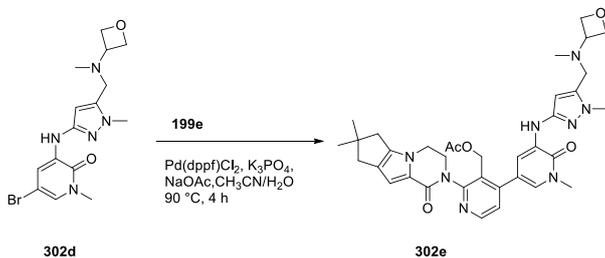
EXEMPLO 302B N-METIL-N-((1-METIL-3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-IL)METIL)OXETAN-3-AMINA 302B

[00960] A uma mistura de **302a** (170 mg, 1 mmol) em metanol (4 ml), ZnCl₂ (1 mmol/L em éter dietílico) (2 ml, 2 mmol) e oxetan-3-ona (150 mg, 2 mmol) foram adicionados a temperatura ambiente sob proteção de nitrogênio, após a adição de NaBH₃CN (130 mg, 2 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50°C e agitada por 3 h. A mistura foi, então, resfriada a temperatura ambiente e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado em coluna instantânea eluindo com 50:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **302b** como um sólido amarelo (180 mg, 80%, duas etapas). LCMS: (M+H)⁺ 227. ¹H NMR (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

[00961] A uma solução de **302b** (1,8 g, 7,96 mmol) em etanol (20 ml) e água (20 ml), NH₄Cl (3,3 g, 63,6 mmol) e pó de ferro (1,80 g, 31,8 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 2 h. Após isto, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi extraído com cloreto de metileno (3 X 30 ml), seco em Na₂SO₄, e concentrado para produzir o produto bruto, que foi purificado em coluna instantânea eluindo com 50:1 cloreto de metileno/metanol contendo 0,5% de trietilamina para produzir **302c** como um óleo amarelo (1,3 g, 83%). LCMS: (M+H)⁺ 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



[00962] Seguindo o procedimento no Exemplo292c, e começando com **302c** e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona produziu-se **302d** com 63% de rendimento. LCMS: (M+H)⁺ 383. ¹H NMR (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-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 302E

[00963] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **302d** (200 mg, 0,52 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (210 mg, 0,53 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (250 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (100 mg, 1,20 mmol), acetonitrila (8 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com N₂. A mistura foi aquecida a 100 °C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **302e** como um sólido amarelo (150 mg, 44%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 302

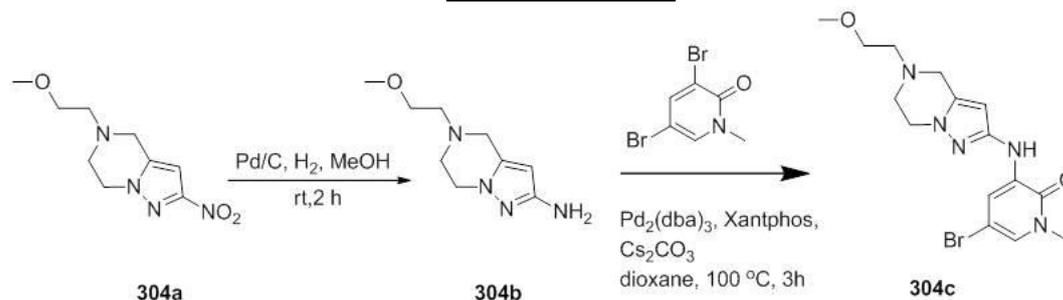
[00964] Uma mistura de **302e** (150 mg, 0,23 mmol) e hidróxido de lítio hidrate (90 mg, 2,3 mmol) em THF (8 ml), *i*-propanol (8 ml), e água (2 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (10 ml) e diclorometano (3 X 15 ml). O extrato

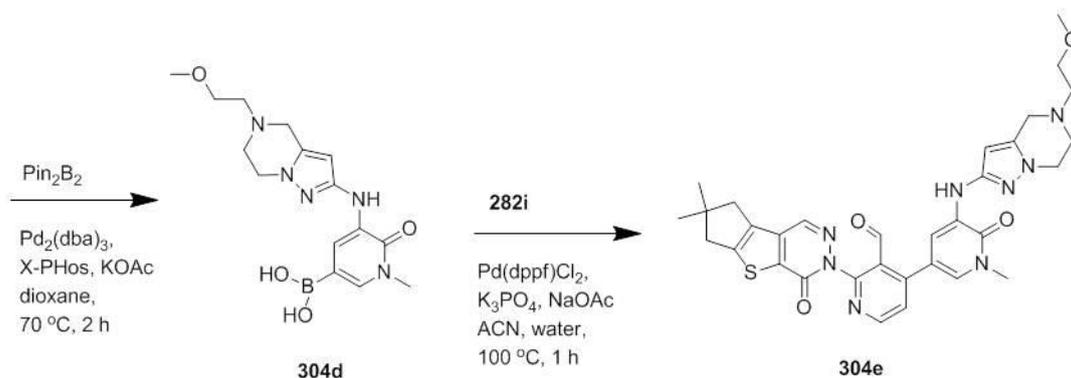
orgânico combinado foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **302** como um sólido amarelo pálido (105 mg, 75%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 612,8. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,5$ 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-DIHIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-2-IL]-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 303

[00965] Seguindo o Exemplo 300, o único enantiômero **303** foi obtido (28 mg, 15 %) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 627,4. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 304A





[00966] A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **125i** em acetonitrila (10 ml) foi adicionado K_2CO_3 (311,9 mg, 2,26 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 17 h sob irradiação por micro-ondas. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **304a** como um sólido branco (230 mg, 90%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 227,0.

EXEMPLO 304B 5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 304B

[00967] A uma solução de **304a** (286 mg, 1,26 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado Pd/C (28,6 mg). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com H_2 . Após agitação a temperatura ambiente por 2 h, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **304b** como um sólido amarelo (240 mg, 97%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 197,0.

EXEMPLO 304C 5-BROMO-3-(5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 304C

[00968] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **304b** (230 mg, 1,17 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (468,4 mg, 1,76

mmol), Pd₂(dba)₃ (53,5 mg, 0,0585 mmol), Xantphos (67,6 mg, 0,117 mmol), Cs₂CO₃ (762,8 mg, 2,34 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **304c** como um sólido escuro (380 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 382,2.

EXEMPLO 304D 3-(5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[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

[00969] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **304c** (330 mg, 0,86 mmol), Pin₂B₂ (329mg, 1,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato de potássio (169 mg, 1,726 mmol), e dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/N₂ flush, a mistura foi aquecida a 70°C por 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **304d** como um óleo escuro (240 mg, 80%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 348,3.

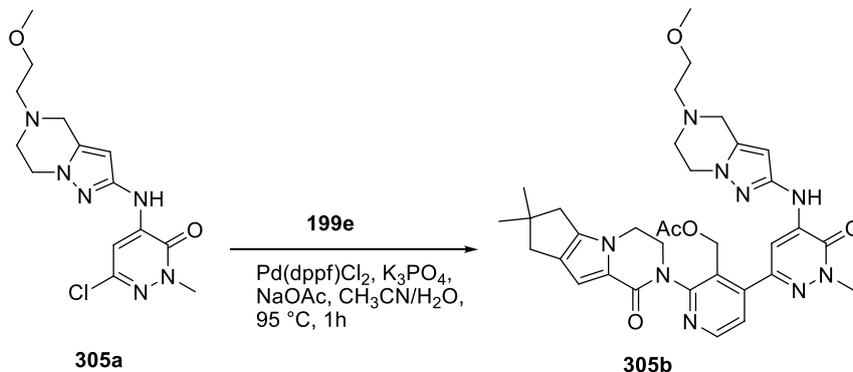
EXEMPLO 304E 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10,11-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6),11-TRIEN-10-IL}-4-(5-{[5-(2-METOXIETIL)-4H,5H,6H,7H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO}-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 304E

[00970] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-

10,11-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldeído **282i** (60 mg, 0,167 mmol), **304d** (143,4 mg, 0,334 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (6,8 mg, 0,0084 mol), K₃PO₄ (70,8 mg, 0,334 mmol), acetato de sódio (27,4 mg, 0,334 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (3 gotas). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C por 1 h sob proteção de N₂. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **304e** (80 mg, 77%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 626,8.

EXEMPLO 304 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHI-DRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-6,8-DIHI-DRO-CICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 304

[00971] A uma solução de **304e** (80 mg, 0,128 mmol) em diclorometano (4 ml) e metanol (4 ml) foi adicionado NaBH₄ (9,7 mg, 0,256 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mesma foi arrefecida com NH₄Cl aquoso (10 ml) e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 20 ml). O extrato combinado foi seco em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **304** (23,5 mg, 29%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 628,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-**TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA 305A**

[00972] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **304b** (392 mg, 2,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (446 mg, 2,0 mmol), carbonato de césio (1,30 g, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, xantphos (115 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,10 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 15 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **305a** (412 mg, 61%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 338,9.

EXEMPLO 305B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-**DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-****DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 305B**

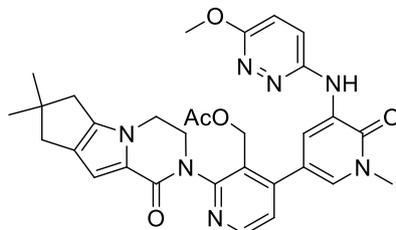
[00973] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **305a** (200 mg, 0,60 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-

2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (238 mg, 0,60 mmol), K₃PO₄ (254 mg, 1,2 mmol), acetato de sódio (98 mg, 1,2 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,030 mmol), e acetonitrila/água (8/0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (30 ml) e água (20 ml). A camada de água foi extraída com diclorometano (2 × 30 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **305b** (169 mg, 43%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 655,9.

EXEMPLO 305 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHI-DRO-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 305

[00974] A uma solução de **305b** (160 mg, 0,24 mmol) em THF/*i*-propanol /água(6/4/3mL) foi adicionado hidróxido de lítio (29 mg, 1,2 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (15 ml) e acetato de etila (20 ml). A fase de água foi extraída com acetato de etila (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada sob pressão. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **305** como um sólido branco (88 mg, 60%). MS-ESI: [M+H]⁺ 614,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto), 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(6-METOXIPIRIDAZIN-3-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIROPIDRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 306A



306a

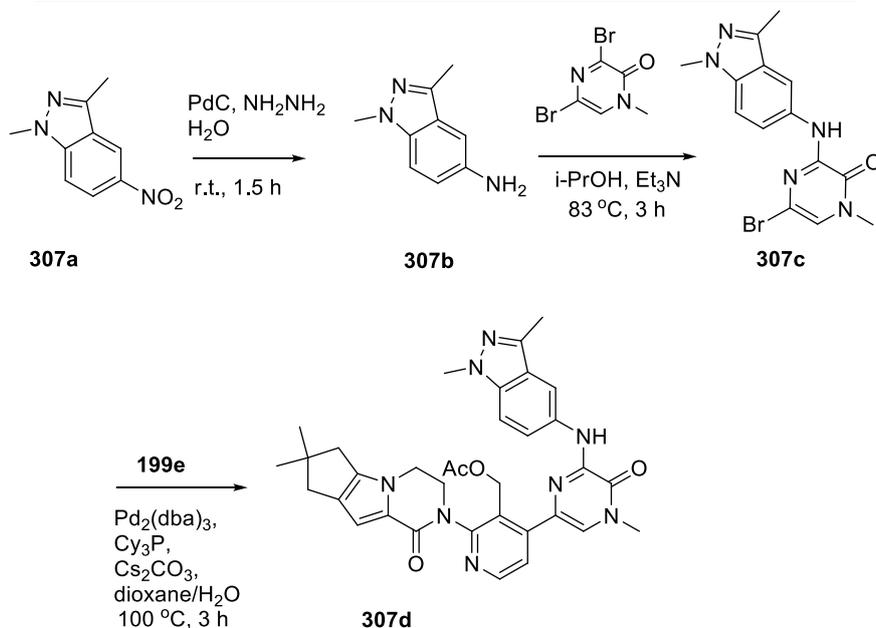
[00975] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 6-metoxipiridazin-3-amina (65 mg, 0,52 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), Pd₂dba₃ (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (281 mg, 0,52 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1,0 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 20 minutos, esta foi aquecida em refluxo por 2 h. Após a conclusão da reação, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (20 ml) e água (10 ml). O acetato de etila foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **306a** (180 mg, 60%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 306

[00976] Uma mistura de **306a** (180 mg, 0,32 mmol) e monoidrato de hidróxido de lítio (84 mg, 2,0 mmol) em THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), e água (1,5 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o

resíduo foi particionado entre acetato de etila (20 ml) e água (10 ml). O acetato de etila foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **306** (80 mg, 49%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 542,3. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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-1H-INDAZOL 307A



[00977] A uma solução de 1-(2-cloro-5-nitrofenil)etanona (500 mg, 2,5 mmol) em etanol anidro (15 ml) foi adicionado 1,1-cloridrato de dimetilidrazina (3,38 g, 35,0 mmol) sob proteção de nitrogênio. A mistura foi aquecida em refluxo por 10 h e evaporada sob pressão reduzida para produzir **307a** bruto (3,0 g), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 192,2.

EXEMPLO 307B 1,3-DIMETIL-1H-INDAZOL-5-AMINA 307B

[00978] A uma solução de **307a** (bruto, 2,5 mmol) em etanol (95%, 30 ml) foi adicionada NH_2NH_2 , água (1,25 g, 25,0 mmol), Pd/C (100

mg) sob proteção de nitrogênio. A mistura foi agitada a 50°C por 1,5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada através de um tampão de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado a partir de etanol anidro (5 ml) para produzir **307b** como sólido branco (340 mg, 84% ao longo de duas etapas). MS-ESI: [M+H]⁺ 162,3.

EXEMPLO 307C **5-BROMO-3-(1,3-DIMETIL-1H-INDAZOL-5-ILAMINO-1-METILPIRAZIN-2(1H)-ONA 307C**

[00979] A uma solução de **307b** (280 mg, 1,74 mmol) em *i*-propanol (7 ml) foram adicionados trietilamina (352 mg, 3,48 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (H-005) (700 mg, 2,61 mmol). Após ser agitada em refluxo por 6 h, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com *i*-propanol (2 X 2 ml), e seco a 60°C sob pressão reduzida para produzir **307c** como um sólido marrom (560 mg, 92%). MS-ESI: [M+H]⁺ 347,8.

EXEMPLO 307D **ACETATO DE (4-{6-[(1,3-DIMETIL-1H-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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 307D**

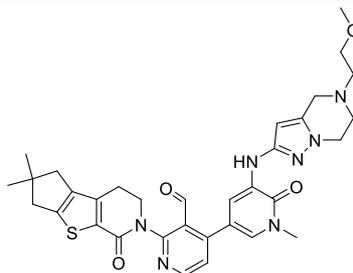
[00980] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **307c** (300 mg, 0,86 mmol), 1,4-dioxano (20 ml), água (1 ml), acetato de [4-(dihidroxiboranil)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **199e** (512 mg, 1,28 mmol), e carbonato de céσιο (560 mg, 1,72 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, Ci₃P (96 mg, 0,34 mmol) e Pd₂(dba)₃ (79 mg, 0,086 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e aquecido em refluxo por 3 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com

diclorometano (3 X 20 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **307d** (230 mg, 43%) como um sólido amarelo. MS-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 307

[00981] Uma mistura de **307d** (230 mg, 0,37 mmol), hidróxido de lítio (89 mg, 3,7 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 10 ml) e água (2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mesma foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **307** (41 mg, 19%) como um sólido branco. MS-ESI: $[M+H]^+$ 578,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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^{2,6}]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-DIHIPIDIRIDIN-3-IL)PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 308A



308a

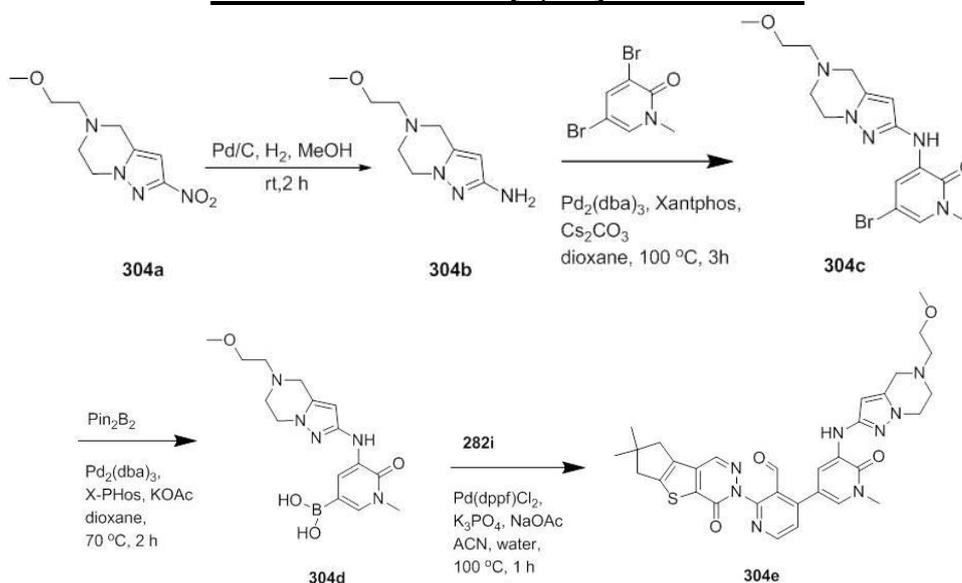
[00982] Seguindo o procedimento no Exemplo304, e começando

com 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (250 mg, 0,693 mmol) e 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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** (595 mg, 0,1,386 mmol), **308a** foi obtido como um sólido amarelo (250 mg, 57%). MS-ESI: [M+H]⁺ 628,3.

EXEMPLO 308 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA 308**

[00983] Seguindo os procedimentos no Exemplo 304, e começando com **308a** (230 mg, 0,366 mmol) e NaBH₄ (27,7 mg, 0,732 mmol), **308** foi obtido como um sólido branco (53,2 mg, 23%). MS-ESI: [M+H]⁺ 629,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZINA 309A**



[00984] Um frasco de micro-ondas equipado com um agitador magnético foi carregado com 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296c** (600 mg, 2,2 mmol), 3-metoxipropan-1-amina (595 mg, 6,6 mmol), e DMSO (6 ml). O mesmo foi aquecido a 120 °C sob irradiação por micro-ondas por 0,5 h. A mistura foi, então, resfriada a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (30 ml). A mistura resultante foi lavada com água (3 X 10 ml). A camada orgânica foi seca e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **309a** (350 mg, 66%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 241,1.

EXEMPLO 309B 5-(3-METOXIPROPIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-AMINA 309B

[00985] Uma solução de **309a** (300 mg, 1,25 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionado Pd/C (10%, 30 mg). A reação foi carregada com gás hidrogênio (*através de balão*) e agitada a temperatura ambiente por 1 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **309b** como um sólido amarelo (250 mg, 92%), que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. MS-ESI: [M+H]⁺ 211,3.

EXEMPLO 309C 5-BROMO-3-(5-(3-METOXIPROPIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL-AMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 309C

[00986] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), **309b** (250 mg, 1,2 mmol), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) (55 mg, 0,060 mmol), xantphos (70 mg, 0,12 mmol), carbonato de césio (782 mg, 2,4 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de

vácuo/fluxo de argônio e aquecido a 100°C por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 x 10 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **309c** (200 mg, 42%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 396,2.

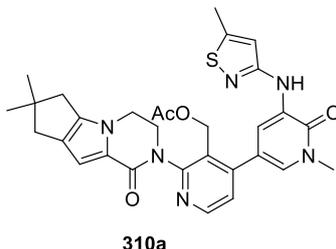
EXEMPLO 309D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(5-{[5-(3-METOXIPROPIL)-4H,5H,6H,7H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO}-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 309D

[00987] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **309c** (120 mg, 0,30 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (240 mg, 0,60 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0,60 mmol), monoidrato de acetato de sódio (82 mg, 0,60 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,015 mmol), e acetonitrila/água (8/0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A camada de água foi extraída com diclorometano (2 x 10 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **309d** (150 mg, 74%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 668,9.

**EXEMPLO 309 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[5-(3-METOXIPROPIL)-6,7-DIHI-
4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-
DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 309**

[00988] A uma solução de **309d** (120 mg, 0,18 mmol) em THF/*i*-propanol/água(5/3/3mL) foi adicionado monohidrato de hidróxido de lítio (76 mg, 1,8 mmol). A mistura foi agitada a 30 °C por 1 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **309** como um sólido branco (85 mg, 76%). MS-ESI: [M+H]⁺ 627,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{1-METIL-5-[5-METIL-1,2-
THIAZOL-3-IL]AMINO]-6-OXO-1,6-DIHIROPIDRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 310A**



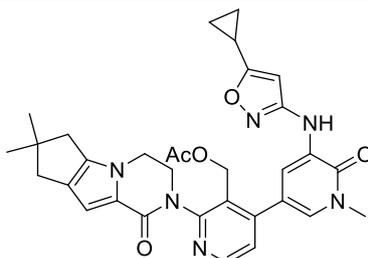
[00989] Um tubo vedado de 25 ml foi carregado com acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (150 mg, 0,28 mmol), 5-metilisotiazol-3-cloridrato de amina (55 mg, 0,33 mmol), Cs₂CO₃ (183 mg, 0,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,030 mmol), XantPhos (35 mg, 0,060 mmol),

e dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 110°C sob irradiação por micro-ondas por 0,5 horas. Esta foi resfriada a temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 cloreto de metileno/metanol para produzir **310a** como um sólido amarelo (50 mg, 31%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 310

[00990] A uma solução de **310a** (50 mg, 0,090 mmol) em THF/*i*-propanol/água (4 ml/4 ml/1 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (21 mg, 0,90 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 ml) e extraído com acetato de etila (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo, que foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **310** como um sólido amarelo (20 mg, 43%). MS-ESI: [M+H]⁺ 530,8. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto, 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-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 311A



311a

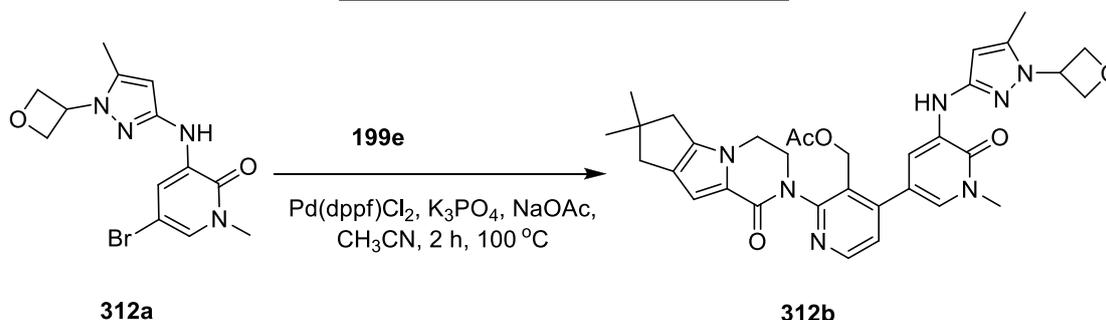
[00991] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-ciclopropilisoxazol-3-amina (80 mg, 0,65 mmol), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol), Pd₂dba₃ (45 mg, 0,050 mmol), acetato de [4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (350 mg, 0,65 mmol), Cs₂CO₃ (390 mg, 1,2 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 10 minutos, este foi aquecido em refluxo por 2 h. A mistura foi, então, evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (20 ml) e água (10 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **311a** (120 mg, 32%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 311

[00992] Uma mistura de **311a** (120 mg, 0,20 mmol) e monoidrato de hidróxido de lítio (80 mg, 2,0 mmol) em THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) e água (1,5 ml) foi agitada a 40 °C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (5 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **311** (65 mg, 58%) como sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 541,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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, 3 H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,56 (m,

2H), 2,44-243 (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



[00993] Uma mistura de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-2(1H)-ona **115a** (200 mg, 0,71 mmol), 3-iodo oxetano (647 mg, 3,53 mmol), Cs₂CO₃ (1150 mg, 3,53 mmol), e acetonitrila (5 ml) foi aquecida a 80°C em um tubo vedado de um dia para o outro. A mistura foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **312a** como um sólido amarelo (120 mg, 50%). MS-ESI: [M+H]⁺ 339,1.

EXEMPLO 312B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL)METIL 312B

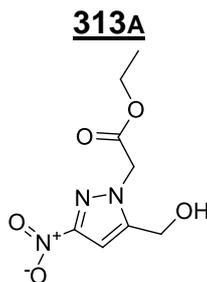
[00994] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **312a** (170 mg, 0,50 mmol), ácido (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,{3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (200 mg, 0,50 mmol), CH₃COONa (82 mg, 1,00 mmol), PdCl₂(dppf) (41 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212 mg, 1,00 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da

mistura resultante durante 20 minutos, esta foi aquecida a 100°C sob atmosfera de nitrogênio durante 2 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **312b** como sólido branco (172 mg, 56%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 312**

[00995] Uma mistura de **312b** (90 mg, 0,15 mmol) e hidróxido de lítio (14 mg, 0,60 mmol) em *i*-propanol/THF/água (6/4/2 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (10 ml) e diclorometano (3 X 20 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **312** como um sólido branco (54 mg, 64%). MS-ESI: [M+H]⁺ 569,9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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).

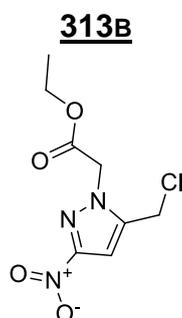
EXEMPLO 313A **ETIL 2-(5-(HIDROXIMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-1-IL)ACETATO**



[00996] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100

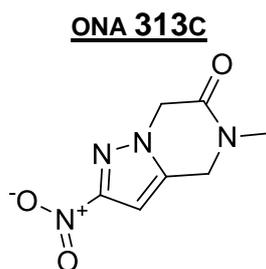
ml equipado com um agitador magnético foi carregado com acetonitrila (30 ml), (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,43 g, 10,0 mmol), Cs₂CO₃ (490 mg, 1,5 mmol), e etil 2-bromoacetato (2,00 g, 12 mmol). A mistura foi agitada a 40°C por 5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **313a** (1,65 g, 72%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 229,9.

EXEMPLO 313B ETIL 2-(5-(CLOROMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-1-IL)ACETATO



[00997] A uma mistura de **313a** (1,50 g, 6,55 mmol) em CHCl₃ (60 ml) resfriada a 0°C foi lentamente adicionado SOCl₂ (2,34 g, 19,6 mmol) enquanto mantém a temperatura interna abaixo de 5°C. Esta mistura de reação foi aquecida a 50°C e agitada nesta temperatura por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a 0°C e arrefecida com água. A camada orgânica foi separada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **313b** (1,1 g, 68%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 247,9.

EXEMPLO 313C 5-METIL-2-NITRO-4,5-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6(7H)-

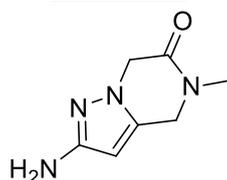


[00998] A uma solução de **313b** (1,0 g, 4,0 mmol) em

diclorometano (30 ml) foi adicionada uma solução de CH_3NH_2 (1,07 g, 12,0 mmol, 35% em metanol). Esta mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 3 h e diluída com água (30 ml). A camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 , e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **313c** (450 mg, 57%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196,9.

EXEMPLO 313D 2-AMINO-5-METIL-4,5-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6(7H)-

ONA 313D



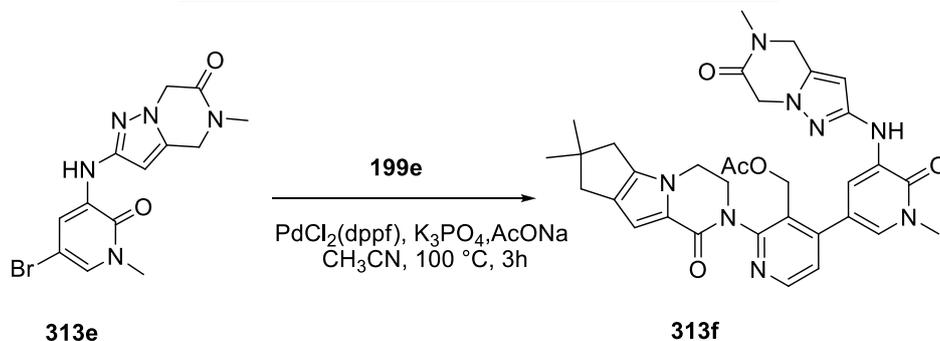
[00999] Uma solução de **313c** (450 mg, 2,3 mmol) em etanol (30 ml) foi adicionado Pd/C (10%, 400 mg). A reação foi carregada com gás hidrogênio (*através de balão*) e agitada a temperatura ambiente por 2 h. Após a reação ser concluída, a mistura foi filtrada através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **313d** como um sólido amarelo (320 mg, 84%), que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,1.

EXEMPLO 313E 2-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-5-METIL-4,5-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6(7H)-ONA 313E

[001000] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **313d** (300 mg, 1,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (482 mg, 1,8 mmol), carbonato de céσιο (1,17 g, 3,6 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, xantphos (104 mg, 0,18 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (82 mg, 0,090 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/fluxo de argônio e

aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 30 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 30/1) para produzir **313e** (390 mg, 61%) como um sólido amarelo.

EXEMPLO 313F ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIROPYRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL} METIL 313F



[001001] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **313e** (150 mg, 0,43 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (170 mg, 0,43 mmol), K₃PO₄ (183 mg, 0,86 mmol), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C por 3 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **313f** (131 mg, 49%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 625,3.

EXEMPLO 313 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 313

[001002] Uma mistura de **313f** (130 mg, 0,21 mmol) e hidróxido de lítio (10 mg, 0,42 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 7 ml) e água (2 ml) foi agitada a 0°C por 0,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (10 ml) e acetato de etila (3 X 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **313** (60 mg, 49%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 582,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)AZETIDIN-3-OL 314A

[001003] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetonitrila (50 ml), 5-fluoro-2-nitropiridina (1,2 g, 7,9 mmol), K₂CO₃ (2,1 g, 15,8 mmol), e cloridrato de azetidín-3-ol (1,3 g, 11,9 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 1 h. Após este tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para produzir **314a** (1,1 g, 73%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺196,0.

EXEMPLO 314B 1-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)AZETIDIN-3-OL 314B

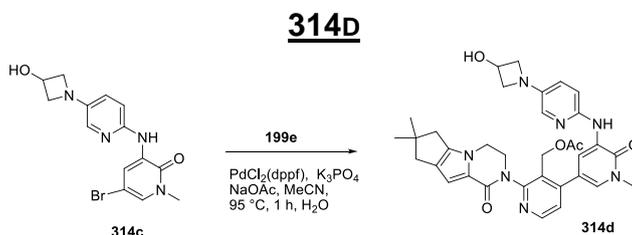
[001004] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **314a** (1,0 g, 5,1 mmol), 10% de paládio em carbono (10% úmido, 100 mg), e etanol (40 ml). A mistura

foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada a temperatura ambiente por 5 h. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **314b** como um sólido amarelo (792 mg, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 166,1.

EXEMPLO 314C 5-BROMO-3-(5-(3-HIDROXIAZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 314C

[001005] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **314b** (792 mg, 4,8 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,9 g, 7,2 mmol), tris-(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (440 mg, 0,48 mmol), XantPhos (555 mg, 0,96 mmol), Cs₂CO₃ (3,1 g, 9,6 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 90°C por 3,0 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 20:1) para produzir **314c** como um sólido amarelo (1,5 g, 89%). MS-ESI: [M+H]⁺ 351,1.

EXEMPLO 314D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(5-{[5-(3-HIDROXIAZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL]AMINO}-1-METIL-6-OXO-1,6-DI-HIDRO PIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL



[001006] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **314c** (176 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetóxi) metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatri-ciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il} borônico **199e** (198 mg, 0,50 mmol), Pd(dppf)Cl₂

(41 mg, 0,050 mmol), K₃PO₄ (212,0 mg, 1,0 mmol), acetato de sódio (82,0 mg, 1,0 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 95°C por 1 hora. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **314d** bruto como um sólido marrom, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 623,8.

EXEMPLO 314 3-[4-[5-[[5-(3-HIDROXIAZETIDIN-1-IL)-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 314

[001007] Uma mistura de **314d** (produto bruto 311,5 mg, 0,50 mmol) e hidróxido de lítio hidrate (300 mg, 12,5 mmol) em *i*-propanol/THF/ água (2:2:1,10 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre água (10 ml) e diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **314** (46 mg, duas etapas: 16%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 581,9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-(PIRROLIDINE-1-CARBONIL)PIRAZOL-3-IL]AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 315

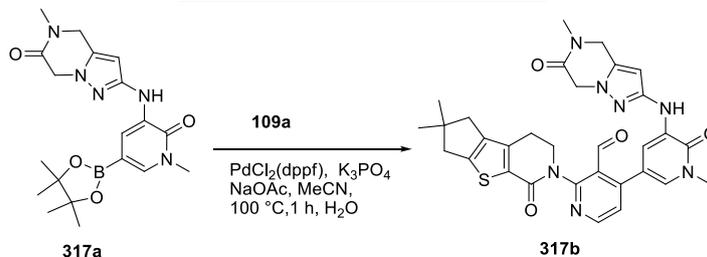
[001008] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e

substituindo (3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona for 2-aminopiridina, **315** foi preparado. 27,3 mg, 60% de rendimento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-MS 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 316

[001009] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina for 2-aminopiridina, **316** foi preparado. 43,2 mg, 84% de rendimento. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-MS 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-4,5-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-6(7H)-ONA 317A



[001010] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 2-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-5-metil-

4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-6(7H)-ona **313e** (270 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), Pin₂B₂ (863,6 mg, 5,0 eq., 3,4 mmol), Pd₂(dba)₃ (62,4 mg, 0,1 eq., 0,068 mmol), X-Phos (64,8 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), acetato de potássio (200 mg, 3,0 eq., 2,04 mmol), e dioxano (15 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 65°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **317a** bruto, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 399,9.

EXEMPLO 317B 2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-

AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-

DIHIDROPIRIDIN-3-IL]PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 317B

[001011] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **317a** (100 mg, 0,28 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}piridina-3-carbaldeído **109a** (112 mg, 0,28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22,9 mg, 0,028 mmol), K₃PO₄ (118,7 mg, 0,56 mmol), acetato de sódio (45,9 mg, 0,56 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (50:1 a 30:1) para produzir **317b** como um sólido amarelo (60 mg, 36%). MS-ESI: [M+H]⁺ 597,8.

EXEMPLO 317 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-((5-METIL-6-OXO-4,7-

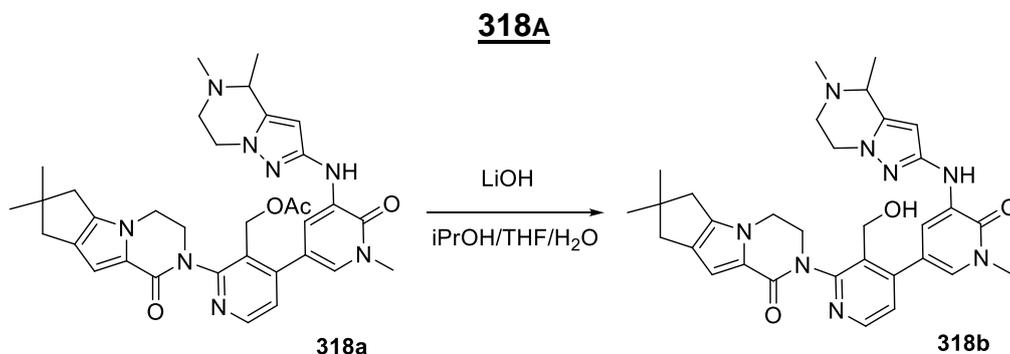
DIHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-

DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA 317

[001012] Uma mistura de **317b** (60 mg, 0,10 mmol) e NaBH₄ (11,3

mg, 0,30 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi arrefecida com água (15 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **317** (15 mg, 25%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 599,8. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL} METIL



[001013] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina **287i** (123 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), 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^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-3-il] metil **273a** (400 mg, 1,0 eq., 0,74 mmol), Pd₂(dba)₃ (68 mg, 0,1 eq., 0,074 mmol), Xantphos (86 mg, 0,2 eq., 0,148 mmol), Cs₂CO₃ (487 mg, 2,0 eq., 1,48 mmol), e dioxano (15 ml). Após três ciclos de vácuo/N₂ flush, a mistura foi agitada a 100°C por 2 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 acetato de etila/metanol para produzir **318a** como um sólido marrom (221 mg, 48%). MS-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-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-3-(HIDROXIMETIL)PIRIDIN-2-IL}-4,4-DIMETIL-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-9-ONA 318B**

[001014] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **318a** (200 mg, 1,0 eq., 0,32 mmol), hidróxido de lítio (38 mg, 5,0 eq., 1,60 mmol), *i*-propanol /THF (8/8 ml), e água (2 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado particionado entre água e diclorometano. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir a mistura racêmica **318b** como um sólido amarelo (91 mg, 43%).

EXEMPLO 318 **(R)-2-(5-((4,5-DIMETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL)AMINO)-3'-(HIDROXIMETIL)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDRO-[3,4'-BIPYRIDIN]-2'-IL)-7,7-DIMETIL-2,3,4,6,7,8-HEXAHIDRO-1H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 318**

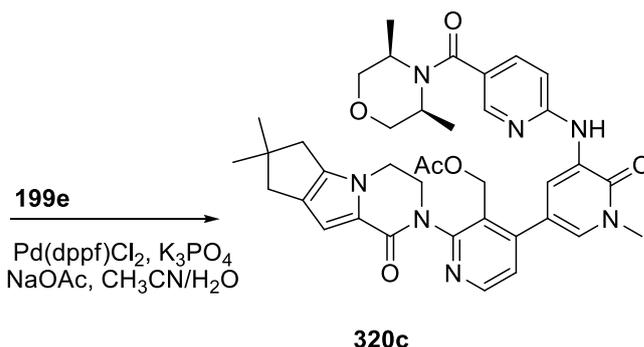
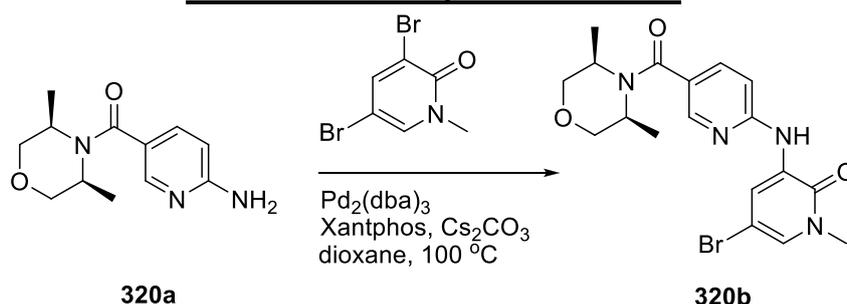
[001015] HPLC Quiral (coluna: OZ-H, 100% metanol (0,1% acetato de etila)) resolução de enantiômeros separados **318b**, **318** e **319**. **318**: MS-ESI: [M+H]⁺ 582,8. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 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, sobreposto, 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[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-HEXAHIDRO-1H-CICLOPENTA[4,5]PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-1-ONA 319**

[001016] HPLC Quiral (coluna: OZ-H, 100% metanol (0,1% acetato de etila)) resolução de enantiômeros separados **318b** racêmicos **318** e **319**. **319**: MS-ESI: $[M+H]^+$ 582,8. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, sobreposto, 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)((3R,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINO)METANONA 320A**



[001017] A uma solução de (3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolina (1,15 g, 10 mmol) em DMF (15 ml) foram adicionados HATU (3,8 g, 10 mmol), DIPEA (2,6 g, 20 mmol), e ácido 6-aminonicotínico (1,38 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 18 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi purificado com Combiflash (A: 1% de NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **320a** (650 mg, 27%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 236,1.

EXEMPLO 320B 5-BROMO-3-(5-((3*R*,5*S*)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 320B

[001018] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **320a** (160 mg, 1,0 eq., 0,68 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (273 mg, 1,5 eq., 1,02 mmol), Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0,1 eq., 0,070 mmol), Xantphos (79 mg, 0,2 eq., 0,14 mmol), Cs₂CO₃ (444 mg, 2,0 eq., 1,36 mmol), e dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etila para produzir **320b** (190 mg, 66%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 420,8.

EXEMPLO 320C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(5-((3*R*,5*S*)-3,5-DIMETILMORFOLIN-4-IL}CARBONIL}PIRIDIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 320C

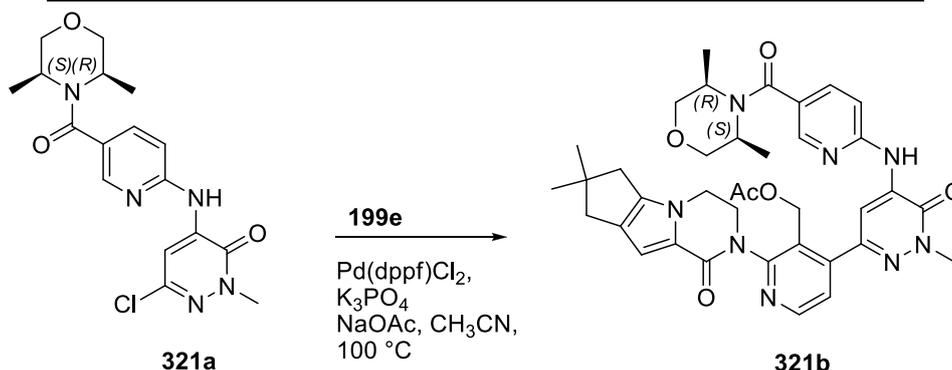
[001019] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **320b** (150 mg, 1,0 eq., 0,36 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-

il}borônico **199e** (286 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), PdCl₂(dppf) (29 mg, 0,10 eq., 0,040 mmol), K₃PO₄ (153 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetato de sódio (59 mg, 2,0 eq., 0,72 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **320c** (161 mg, 64%) como sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 693,8.

EXEMPLO 320 **3-[4-[5-[5-[(3S,5R)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 320**

[001020] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **320b** (145 mg, 1,0 eq., 0,21 mmol), hidróxido de lítio (26 mg, 5,0 eq., 1,05 mmol), THF (4,0 ml), *i*-propanol (4,0 ml), e água (1,0 ml). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com água (10 ml) e extraído com diclorometano (3 X 15 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **320** (35 mg, 26%) como sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 651,9.

EXEMPLO 321A **6-CLORO-4-(5-((3R,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA 321A**



[001021] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com (6-aminopiridin-3-il)((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (235 mg, 1,0 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2*H*)-ona (232 mg, 1,05 mmol), carbonato de céσιο (652 mg, 2,0 mmol), e 1,4-dioxano (6,0 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, Xantphos (116 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (70 mg, 0,10 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido em refluxo por 2,5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2:1 a 1:10) para produzir **321a** (140 mg, 37%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 378,3.

EXEMPLO 321B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(5-[(3*R*,5*S*)-3,5-DIMETILMORFOLIN-4-IL]CARBONIL}PIRIDIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 321B

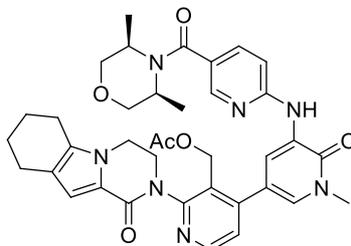
[001022] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **321a** (140 mg, 0,37 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (355 mg, 0,74 mmol), K₃PO₄ (157 mg, 0,74 mmol), acetato de sódio (61 mg, 0,74 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodichloropaládio(II) (36 mg, 0,040 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,2 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100 °C sob proteção de N₂ por 1,5 h. A análise da mistura de reação por LCMS

mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre diclorometano (30 ml) e água (30 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **320b** (105 mg, 41%) como um sólido preto. MS-ESI: [M+H]⁺ 695,3.

EXEMPLO 321 3-[4-[5-[[(3S,5R)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 321

[001023] A uma solução de **321b** (105 mg, 0,15 mmol) em THF/*i*-propanol /água(2/1/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (36 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. Após a reação ser agitada por 3h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (25 ml) e extraída com diclorometano (3 X 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1‰ de NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **321** (100 mg, 95%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 652,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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-((3R,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-2(1H)-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 322A



322a

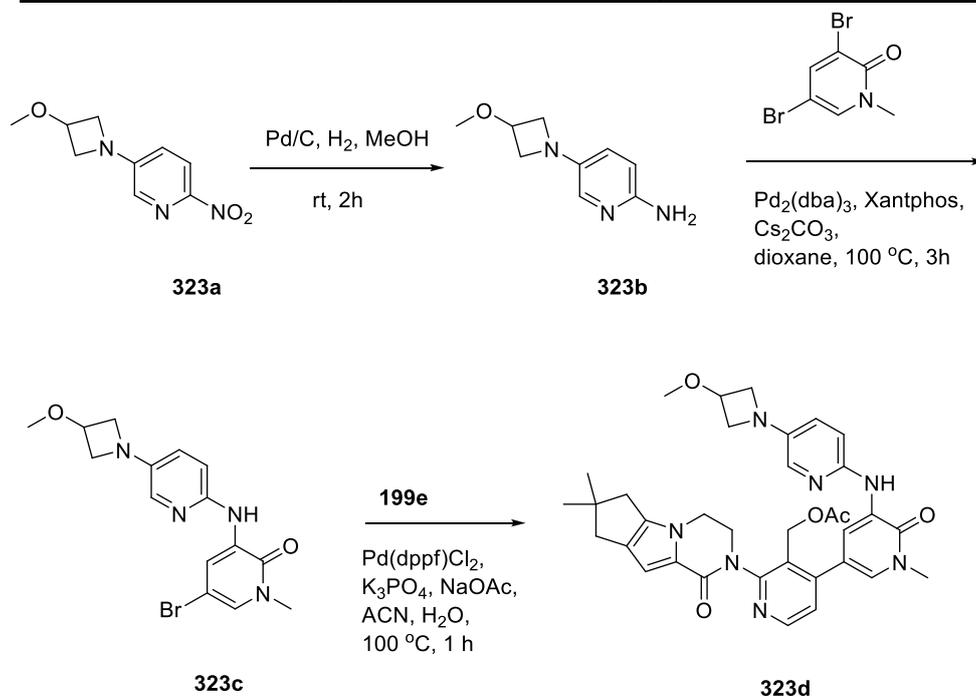
[001024] Um frasco de fundo arredondado de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com (6-aminopiridin-3-il)((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolino)metanona **320a** (120 mg, 0,50 mmol), acetato de (4-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)piridin-3-il) metil **217a** (262 mg, 0,50 mmol), carbonato de céσιο (326 mg, 1,0 mmol), e 1,4-dioxano (6 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (45mg, 0,050 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido em refluxo por 2,5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 10 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80/1 a 50/1) para produzir **322a** (200 mg, 59%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 680,3.

EXEMPLO 322 2-[4-[5-[5-[(3S,5R)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRAZINO[1,2-A]INDOL-1-ONA 322

[001025] A uma solução de **322a** (136 mg, 0,20 mmol) em THF/*i*

propanol /água(4/2/1 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (48 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Depois a reação foi agitada por 2 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (15 ml) e extraída com diclorometano (3 X 15 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1‰ de NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **322** (50 mg, 40%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 638,3. ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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, sobreposto, 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-METOXIAZETIDIN-1-IL)-2-NITROPIRIDINA 323A



[001026] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml foi equipado com um condensador de refluxo foi carregado com cloridrato de 3-

metoxiazetidina (1,0 g, 8,09 mmol), 5-bromo-2-nitropiridina (1,97 g, 9,71 mmol), Pd₂(dba)₃ (370,1 mg, 0,404 mmol), Xantphos (467,6 mg, 0,809 mmol), Cs₂CO₃ (7,9 g, 24,3 mmol), e dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura de reação por 20 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **323a** como um sólido amarelo (1,63 g, 96%). MS-ESI: [M+H]⁺ 210,2.

EXEMPLO 323B 5-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-AMINA 323B

[001027] A uma solução de **323a** (1,5 g, 7,17 mmol) em metanol (150 ml) foram adicionados 10% de Pd/C (150 mg). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com H₂. Após agitação a temperatura ambiente por 2 h, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **323b** como um óleo amarelo (1,2 g, 93%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 180,1.

EXEMPLO 323C 5-BROMO-3-(5-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 323C

[001028] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml foi equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **323b** (1,2 g, 6,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,14 g, 8,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (306,5 mg, 0,335 mmol), Xantphos (387,3 mg, 0,67 mmol), Cs₂CO₃ (4,37 g, 13,4 mmol), e dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura de reação por 20 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ por 3 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a

temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **323c** como um sólido marrom (1,16 g, 47%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 364,8.

EXEMPLO 323D ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(5-{[5-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL]AMINO}-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL
323D

[001029] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml foi equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **323c** (150 mg, 0,411 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (326,5 mg, 0,822 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16,8 mg, 0,0205 mmol), K₃PO₄ (174,3 mg, 0,822 mmol), acetato de sódio (67,5 mg, 0,822 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (5 gotas). Após borbular nitrogênio através da mistura de reação por 20 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob proteção de N₂ por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **323d** como um óleo amarelo (180 mg, 68,7%). MS-ESI: [M+H]⁺ 637,8.

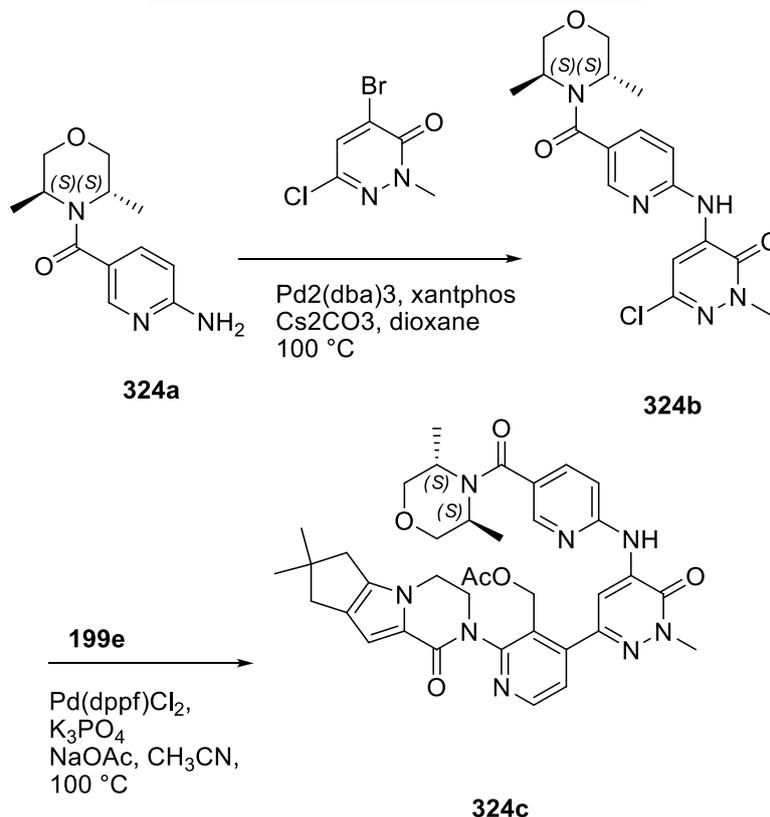
EXEMPLO 323 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[5-(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 323

[001030] A uma solução de **323d** (160 mg, 0,251 mmol) em THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml), e água (5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (95 mg, 2,51 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente

por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (10 ml). A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 15 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **323** (33,8 mg, 23%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 595,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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)((3S,5S)-3,5-

DIMETILMORFOLINO)METANONA 324A



[001031] A uma solução de (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina (115 mg, 1,0 mmol) em DMF (2 ml) foram adicionados HATU (380 mg, 1,0 mmol), DIPEA (260 mg, 2,0 mmol), e ácido 6-aminonicotínico (138 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. Após agitação por 18 h, a mistura de reação foi filtrada e purificada com Combiflash (A: 1‰ de NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **324a** (80 mg, 34%) como um sólido amarelo. MS (ESI): 236,1 (M+H).

EXEMPLO 324B 6-CLORO-4-(5-((3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL)PIRIDINA-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA 324B

[001032] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (8 ml), carbonato de céσιο (221 mg, 0,68 mmol), **324a** (80 mg, 0,34 mmol), e 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (80 mg, 0,36 mmol). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 5 minutos, Xantphos (40 mg, 0,068 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (24 mg, 0,034 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido em refluxo por 2,5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 10 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2/1 a 100% acetato de etila) para produzir **324b** (40 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 378,3.

EXEMPLO 324C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(5-((3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLIN-4-IL)CARBONIL}PIRIDIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIDAZIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 324C

[001033] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **324b** (40 mg, 0,11 mmol), acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-

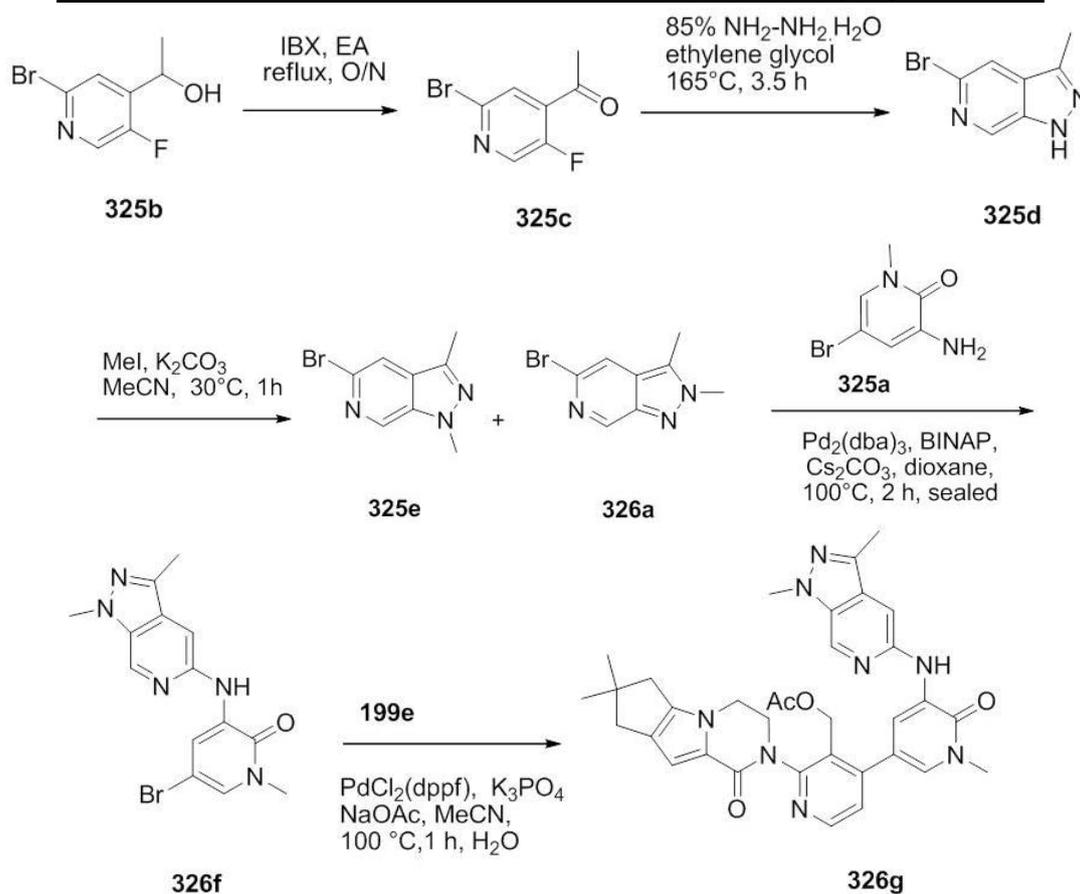
10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (105 mg, 0,22 mmol), K₃PO₄ (47 mg, 0,22 mmol), acetato de sódio (18 mg, 0,22 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (20 mg, 0,022 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (6 gotas). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100 °C sob proteção de N₂ por 1,5 h. A análise por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). O extrato combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **324c** (40 mg, 52%) como um sólido preto. MS-ESI: [M+H]⁺ 695,3.

EXEMPLO 324 **3-[4-[5-[5-[(3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINA-4-CARBONIL]-2-PIRIDIL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 324**

[001034] A uma solução de **324c** (40 mg, 0,057 mmol) em THF/ *i*-propanol/água (1/1/0,5 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (14 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. Depois a reação foi agitada por 3 h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (20 ml) e extraída com diclorometano (3 X 15 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1% de NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **324** (10 mg, 27,7%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 653,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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), 7,58 (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 (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



[001035] A uma solução de 5-bromo-3-(difenilmetileneamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,82 g, 10,4 mmol) em acetato de etila (10 ml) foram adicionados 4 M de HCl/dioxano (7,8 ml, 31,3 mmol). A mistura de reação foi agitada por 0,5 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com *tert*-butil éter metílico e filtrado. O sólido foi dissolvido em acetato de etila (10 ml) e água (10 ml). O pH da mistura resultante foi ajustado entre 7 e 8 adicionando-se K₂CO₃ gradualmente. A fase de água foi separada e extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida para produzir **325a** como um sólido amarelo (1,1 g, 52%). MS-ESI: [M+H]⁺ 202,9.

EXEMPLO 325B 1-(2-BROMO-5-FLUOROPIRIDIN-4-IL)ETANOL 325B

[001036] A um frasco com três gargalos de 250 ml foi adicionada uma solução de THF (20 ml) de 2-bromo-5-fluoropiridina (8,80 g, 50 mmol). A -78°C, à solução foi adicionada LDA (25,0 ml, 50 mmol, 2,5 M em THF) por gotejamento. Após agitação por 5 min., a diisopropilamina (7,0 ml, 50 mmol) foi adicionada por gotejamento através de uma seringa e a mistura foi agitada a -78°C por 4 h. Uma solução de THF de acetaldeído (11 ml, 55 mmol, 5M em THF) foi adicionada por gotejamento através de uma seringa. Os conteúdos foram removidos do banho frio e agitados com aquecimento a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com água (150 ml) e vigorosamente agitada por 5 min. Os conteúdos foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com éter etílico (3 x 150 ml). A camada orgânica combinada foi seca em MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir óleo amarelo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (10:1 a 5:1) para produzir **325b** (8,0 g, 72,7%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 220,1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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

[001037] Uma mistura de **325b** (7,5 g, 34,2 mmol) e ácido 2-iodoxibenzóico (38,4 g, 137 mmol) em acetato de etila (200 ml) foi agitada a 85°C por 20 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (20:1 a 10:1) para produzir **325c** (6,8 g, 92%) como um óleo amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 217,9.

EXEMPLO 325D 5-BROMO-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDINA 325D

[001038] A um frasco de fundo arredondado de 250 ml equipado com um condensador de refluxo foi adicionado etileno glicol seco (30 ml) e

325c (4,3 g, 20 mmol). Então, hidrato de hidrazina (5,0 ml, 4,8 g, 81,6 mmol) foi adicionado por gotejamento através de uma seringa. A mistura foi aquecida a 165°C por 3,5 h. A mistura laranja acastanhado resultante foi resfriada a temperatura ambiente e os conteúdos foram despejados sobre uma mistura de agitação de 100 ml gelo/água (1:1) e, portanto, a precipitação ocorreu. Após agitação por 10 min., o precipitado branco-sujo foi coletado, que foi seco *in vacuo* para produzir **325d** como um sólido branco-sujo (3,1 g, 74%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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

[001039] Uma mistura de **325d** (3,0 g, 14,2 mmol), CH₃I (2,40 g, 17,0 mmol), e K₂CO₃ (2,9 g, 21,3 mmol) em acetonitrila (60 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 8:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **325e** (920 mg, 29,0%) como um sólido branco, e eluindo com 2:1 éter de petróleo/acetato de etila para produzir **326a** (390 mg, 12,0%) como um sólido cinza. MS-ESI: [M+H]⁺ 226,1.

EXEMPLO 325F 5-BROMO-3-(1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOLO[3,4-C]PIRIDIN-5-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 325F

[001040] Um tubo vedado foi carregado com **325e** (202 mg, 1,0 mmol), **325a** (337,5 mg, 1,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,7 mg, 0,10 mmol), BINAP (124,6 mg, 0,20 mmol), carbonato de céσιο (650 mg, 2,0 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, o tubo vedado foi aquecido a 100°C por 2 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (5:1 a 2:1) para produzir **325f** (140 mg,

40%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIPIRIDIN-3-IL]-2-(4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL} METIL 325g

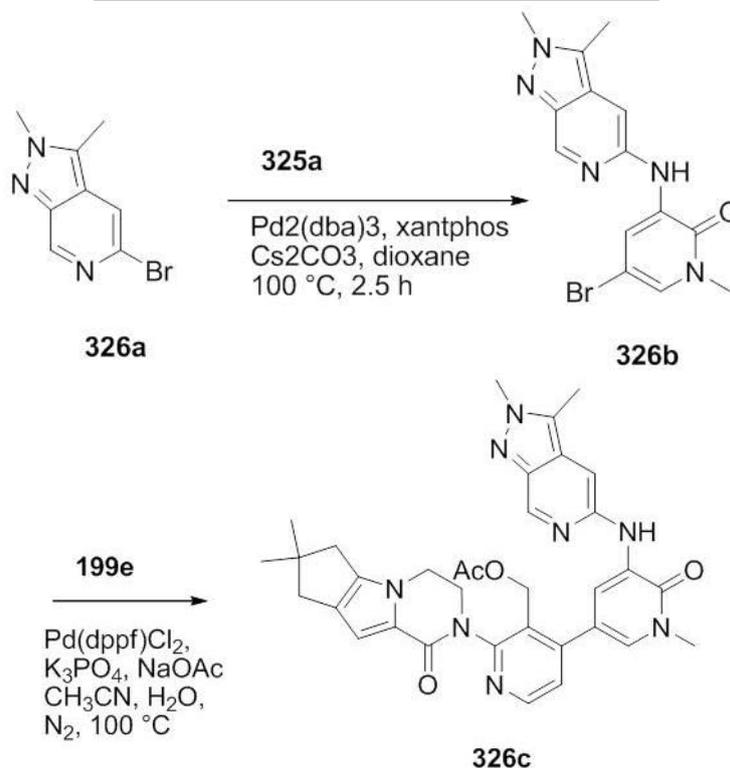
[001041] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **325f** (120 mg, 0,35 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-(4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il)piridin-4-il}borônico **199e** (417 mg, 1,05 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 0,035 mmol), K₃PO₄ (148,0 mg, 0,70 mmol), acetato de sódio (57,4 mg, 0,70 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (15 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida em refluxo por 1 hora. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **325g** como um sólido amarelo (70 mg, 33%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 325

[001042] Uma mistura de **325g** (60 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de lítio (60 mg, 2,5 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 35°C por 30 min. A uma mistura de reação foi adicionada água (10 ml) e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **325** como um sólido amarelo (20 mg, 31%). MS-ESI: [M+H]⁺ 578,8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 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, sobreposto, 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



[001043] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-2,3-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridina **326a** a partir do Exemplo 325 (452 mg, 2,0 mmol), 3-amino-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona **325a** (400 mg, 2,0 mmol), carbonato de césio (1,3 g, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (10 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 5 minutos, BINAP (124 mg, 0,2 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (140 mg, 0,2 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido em refluxo por 2,5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (3 X 10

ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (2/1 a 100% de acetato de etila) para produzir **326b** (160 mg, 23%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL} METIL 326C

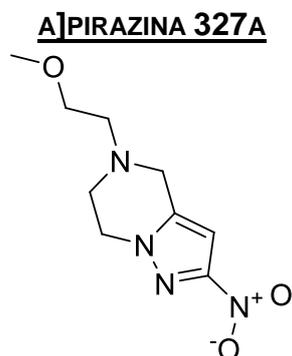
[001044] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **326b** (160 mg, 0,46 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (300 mg, 0,69 mmol), K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), acetato de sódio (75 mg, 0,92 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaládio(II) (42 mg, 0,046 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (6 gotas). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 1,5 h. A análise por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com diclorometano (3 × 20 ml). O extrato combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 60:1 diclorometano/metanol para produzir **326c** (130 mg, 45%) como um sólido preto. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 326

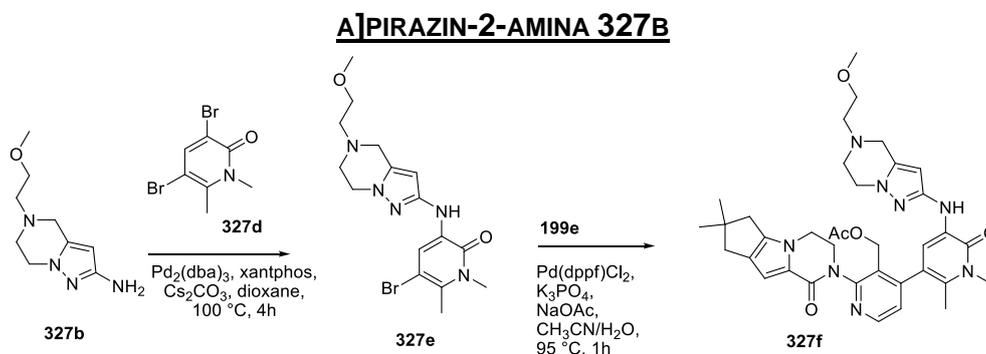
[001045] A uma solução de **326c** (130 mg, 0,21mmol) em THF/*i*-propanol/água(4/2/1 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (50 mg, 2,0 mmol) a

temperatura ambiente. Depois a reação foi agitada por 3h, a LCMS indicou que a reação foi concluída. Então, a mistura foi despejada em água (30 ml) e extraída com diclorometano (3 X 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 ml), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa (A: 1‰ NH₄HCO₃/água, B: acetonitrila) para produzir **326** (60 mg, 50%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 579,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,5Hz, 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, sobreposto, 5H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

EXEMPLO 327A **5-(2-METOXIEIL)-2-NITRO-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-**



[001046] A uma solução de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (190 mg, 1,13 mmol) **209a** em acetonitrila (10 ml) foi adicionado K₂CO₃ (311,9 mg, 2,26 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (188,3 mg, 1,36 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 17 h sob irradiação por micro-ondas. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **327a** como um sólido branco (230 mg, 90%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 227,0.

EXEMPLO 327B 5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-

[001047] A uma solução de **327a** (286 mg, 1,26 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado Pd/C (28,6 mg). O sistema foi evacuado e, então, recarregado com H₂. Após agitação a temperatura ambiente por 2 h, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **327b** como um sólido amarelo (240 mg, 97%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 197,0.

EXEMPLO 327C 3,5-DIBROMO-6-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 327C

[001048] 6-Metil-piridin-2-ol (10,9 g, 0,10 mol) foi suspenso em diclorometano anidro (300 ml) agitado a temperatura ambiente. Sob resfriamento com um banho de arrefecimento de gelo/água, N-bromosuccinimida (NBS) (11,4 g, 0,20 mol) foi lentamente adicionada por partes ao longo de um intervalo de tempo de 5 minutos. A suspensão foi agitada em refluxo por 2 horas. Posteriormente, a suspensão foi filtrada. A torta do filtro foi cuidadosamente lavada com metanol e seca *in vacuo* para produzir **327c** como um sólido branco (22,7 g, 85%). MS-ESI: [M+H]⁺ 266.

EXEMPLO 327D 3,5-DIBROMO-1,6-DIMETILPIRIDIN-2(1H)-ONA 327D

[001049] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com DMF (50 ml), **327c** (10,0 g, 37,5 mmol), CH₃I (5,3 g, 37,5 mmol), e K₂CO₃ (7,8 g, 56,2 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 5 h. Água (100 ml) foi adicionada e o sólido branco resultante foi coletado para produzir **327d** (8,2 g,

78%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 280.

EXEMPLO 327E 5-BROMO-3-(5-(2-METOXIETIL)-4,5,6,7-

TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-ILAMINO)-1,6-DIMETILPIRIDIN-2(1H)-ONA 327E

[001050] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **327b** (392 mg, 2,0 mmol), **327d** (562 mg, 2,0 mmol), carbonato de céσιο (1,30 g, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após borbulhar nitrogênio através da suspensão por 10 minutos, xantphos (115 mg, 0,20 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (92 mg, 0,10 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido em refluxo por 5 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O sólido foi lavado com diclorometano (2 X 15 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **327e** (490 mg, 62%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 396,2.

EXEMPLO 327F ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-

DIHIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 327F

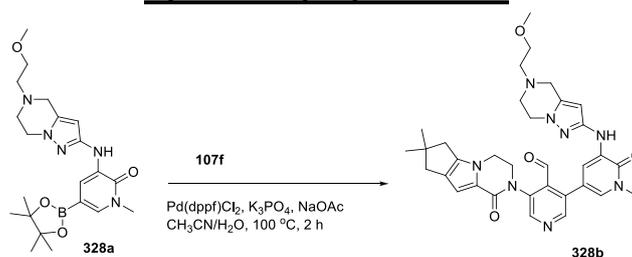
[001051] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 25 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **327e** (158 mg, 0,40 mmol), ácido {3-[(acetilóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (159 mg, 0,40 mmol), K₃PO₄ (170 mg, 0,80 mmol), acetato de sódio (66 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,020 mmol), e acetonitrila/água (7/0,5 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi aquecida a 95°C por 1 h. A análise por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, e diluída com diclorometano (50

ml) e água (30 ml). A camada de água foi extraída com diclorometano (2 × 30 ml). O extrato orgânico combinado foi seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo escuro foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (80:1 a 30:1) para produzir **327f** (120 mg, 45%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 668,8.

EXEMPLO 327 **3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[5-[[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHI-DRO-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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 327**

[001052] A uma solução de **327f** (120 mg, 0,18 mmol) em THF/ *i*-propanol/água(6/4/3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (22 mg, 0,90 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (15mL). A mesma foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **327** como um sólido branco (55 mg, 49%). MS-ESI: [M+H]⁺ 626,9. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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, sobreposto), 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 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-TETRAHIDROPIRAZOLO[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**



[001053] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de

50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-bromo-3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona **296f** (330 mg, 0,86 mmol), Pin₂B₂ (329mg, 1,30 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,043 mmol), X-phos (41 mg, 0,086 mmol), acetato de potássio (169 mg, 1,726 mmol), e dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com N₂, a mistura foi aquecida a 70°C por 2 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de petróleo para produzir **328a** como um óleo escuro (240 mg, 80%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 348,3.

EXEMPLO 328B 3-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDINA-4-CARBALDEÍDO 328B

[001054] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com 3-bromo-5-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridina-4-carbaldeído **107f** (100 mg, 0,26 mmol), **328a** (110 mg, 0,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0,026mmol), acetato de sódio (50 mg, 0,50 mmol), K₃PO₄ (100 mg, 0,50 mmol), e acetonitrila/água (5 ml/1mL). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 10:1 diclorometano/metanol para produzir **328b** (50 mg, 32%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 611,3.

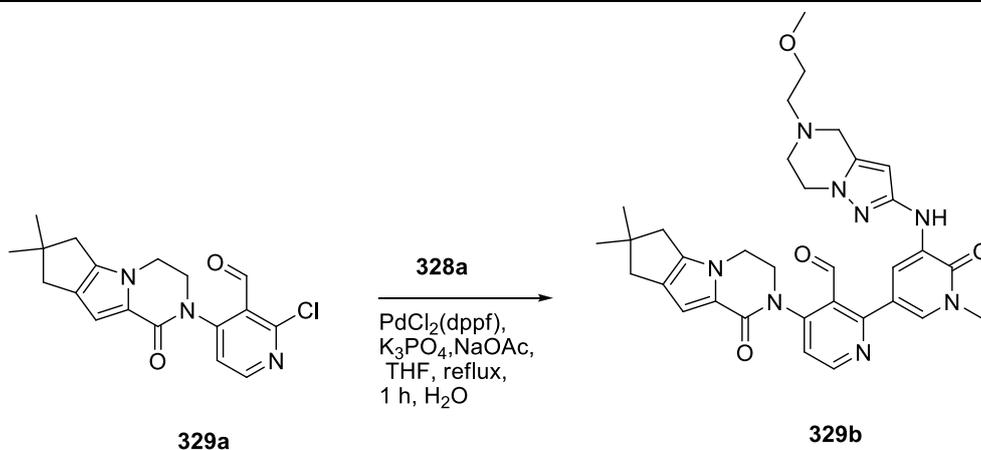
EXEMPLO 328 3-[4-(HIDROXIMETIL)-5-[5-[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHIIDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 328

[001055] Uma mistura de **328b** (50 mg, 0,08 mmol) e NaBH₄ (8,0

mg, 0,20 mmol) em metanol (4 ml) foi agitada a 25°C por 0,5 h. A mistura de reação foi arrefecida com água (10 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado extraído com diclorometano (2 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **328** (13 mg, 25%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: [M+H]⁺ 613,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 329A



[001056] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona **107e** (612 mg, 3,0 mmol), 4-bromo-2-cloronicotinaldeído (2,0 g, 9,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,30 mmol), XantPhos (347 mg, 0,60 mmol), carbonato de céσιο (1,95 g, 6,0 mmol), e 1,4-dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 97°C de um dia para o outro. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi

purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:2 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **329a** como um sólido amarelo (660 mg, 65%). MS-ESI: [M+H]⁺ 344,1.

EXEMPLO 329B 4-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 329B

[001057] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **329a** (100 mg, 0,30 mmol), 3-(5-(2-metoxietil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[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 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49 mg, 0,60 mmol), água (0,50 ml), e THF (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida em refluxo por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **329b** como um sólido marrom (60 mg, 34%). MS-ESI: [M+H]⁺ 611,3.

EXEMPLO 329 3-[3-(HIDROXIMETIL)-2-[5-[5-(2-METOXIETIL)-6,7-DIHIIDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-2-IL]AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-4-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 329

[001058] Uma mistura de **329b** (50 mg, 0,080 mmol) e NaBH₄ (9,1 mg, 0,24 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 10 min. A mistura foi arrefecida com água (10 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **329** (15 mg, 30%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 613,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H),

a mistura de reação foi arrefecida com água (10 ml) e o pH foi ajustado em aproximadamente 8 com NaHCO₃ (aq.). A mistura foi extraída com diclorometano (2 X 15 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 1:1 acetato de etila/éter de petróleo para produzir **330b** como um sólido amarelo pálido (1,0 g, 90%). MS-ESI: [M+H]⁺ 405,2.

EXEMPLO 330C ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}-4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 330C

[001061] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **330b** (1,0 g, 2,47 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,87 g, 7,40 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,13 mmol), X-phos (125 mg, 0,25 mmol), acetato de potássio (500 mg, 5,0 mmol) e 1,4-dioxano (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 65°C por 4 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir **330c** (1,0 g, 98%) como um óleo marrom sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 415,2.

EXEMPLO 330D (3-NITRO-1H-PIRAZOL-5-IL)METANOL 330D

[001062] Uma mistura de ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (4,71 g, 30 mmol), BH₃/THF (75 ml, 1 mol/L, 75 mmol) foi agitada a 60°C por 2 h. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e 4M de HCl (19 ml, 75 mmol) foram adicionados. A mesma foi agitada a 70°C por 2 h. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e salmoura (100:100 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (4 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo

foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (5:1 a 1:1) para produzir **330d** (3,5 g, 79%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 144,2.

EXEMPLO 330E **1-(5-(HIDROXIMETIL)-3-NITRO-1H-PIRAZOL-1-IL)-2-METILPROPAN-2-OL 330E**

[001063] Um tubo vedado foi carregado com **330d** (2,145 g, 15 mmol), Cs₂CO₃ (978 mg, 3,0 mmol), e 2,2-dimetiloxirano (15 ml). A mistura foi agitada a 70°C por 3 h. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila (5:1 a 1:1) para produzir **330e** (1,2 g, 38%) como um sólido branco. MS-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**

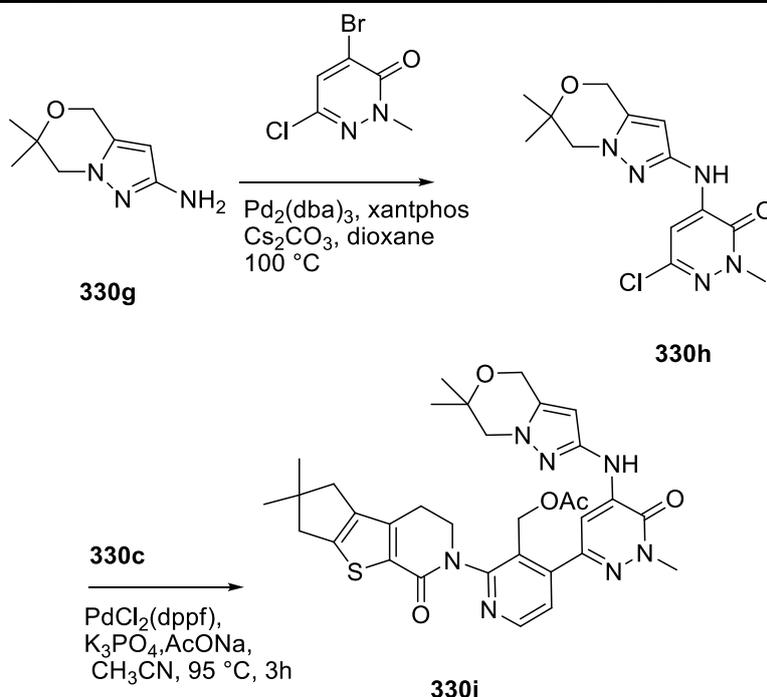
[001064] A uma solução de **330e** (1,1 g, 5,1 mmol) em DMF (10 ml), foi adicionado NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 246 mg, 6,14 mmol) a 0°C. A suspensão resultante foi agitada por 30 min., após a adição de cloreto de *p*-toluenossulfonil (1169 mg, 6,14 mmol). A mistura foi agitada a 60°C de um dia para o outro. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a solução de cloreto de amônio saturada foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com gradiente de éter de petróleo/acetato de etila (9:1 a 2:1) para produzir **330f** (228 mg, 22%). MS-ESI: [M+H]⁺ 198,3.

EXEMPLO 330G **6,6-DIMETIL-6,7-DI-HIDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-AMINA 330G**

[001065] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **330f** (0,21 g, 1,25 mmol),

10% de paládio em carbono (50% úmido, 125 mg), e metanol (10 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada a temperatura ambiente por 2 h. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **330g** (167 mg, 93%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 168,1.

EXEMPLO 330H 6-CLORO-4-(6,6-DIMETIL-6,7-DI-HIDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-2-METILPIRIDAZIN-3(2H)-ONA 330H



[001066] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **330g** (250 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (669 mg, 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 0,15 mmol), Xantphos (173 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (978 mg, 3,0 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e lavado com acetato de etila para produzir **330h** como um sólido amarelo (209 mg, 45%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 310,1.

EXEMPLO 330i ACETATO DE {4-[5-({6,6-DIMETIL-4H,6H,7H-PIRAZOLO[3,2-C][1,4]OXAZIN-2-IL}AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDAZIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6)-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL} METIL 330i

[001067] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e condensador de refluxo foi carregado com **330h** (133 mg, 0,43 mmol), **330c** (178 mg, 0,43 mmol), acetato de sódio (71 mg, 0,86 mmol), K₃PO₄ (182 mg, 0,86 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (35 mg, 0,043 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (0,5 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 20 minutos, a mistura de reação foi aquecida a 95°C por 3 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **330i** como um sólido amarelo (69 mg, 25%). MS-ESI: [M+H]⁺ 644,3.

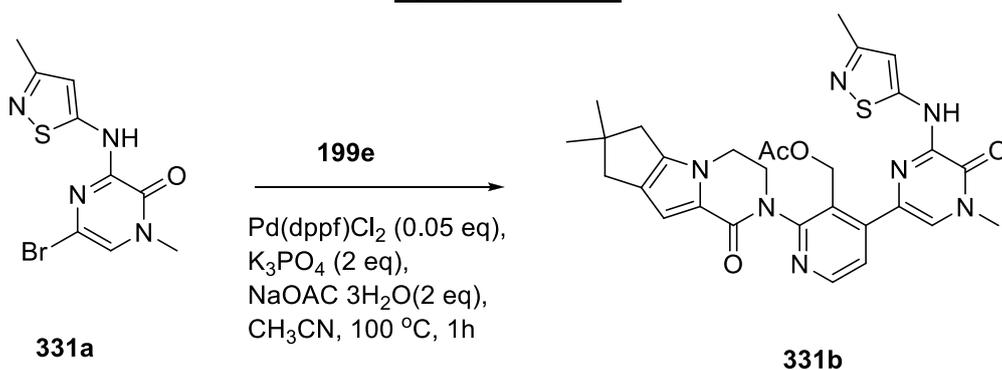
EXEMPLO 330 3-[4-[5-[(6,6-DIMETIL-4,7-DIHDROPIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-PIRIDAZIN-3-IL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA 330

[001068] Uma mistura de **330i** (69 mg, 0,11 mmol) e hidróxido de lítio (10 mg, 0,42 mmol) em *i*-propanol/THF (1:1, 3,5 ml) e água (1 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi, então, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (10 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (2 X 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com HPLC preparativo de fase reversa para produzir **330** (30 mg, 47%). MS-ESI: [M+H]⁺ 602,5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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



[001069] Um tubo vedado equipado com um agitador magnético foi carregado com 3-metilisotiazol-5-amina (170 mg, 1,5 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpirazin-2(1H)-ona (400 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)₂ (84 mg, 0,375 mmol), BINAP (116 mg, 0,188 mmol), K₂CO₃ (450 mg, 4,5 mmol), e 1,4-dioxano (4 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 120°C em um tubo vedado por 18 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (100:1 a 25:1) para produzir **331a** (220 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 301,0.

EXEMPLO 331B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-

DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{4-METIL-6-[(3-METIL-1,2-TIAZOL-5-IL)AMINO]-5-OXO-4,5-DIHIPIRAZIN-2-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 331B

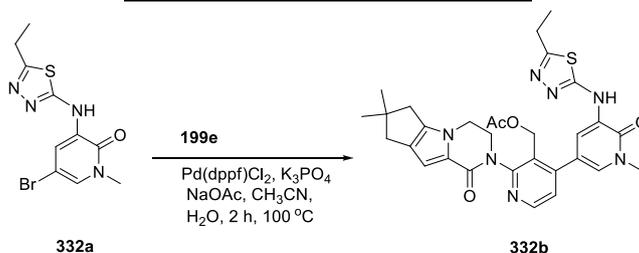
[001070] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **331a** (150 mg, 0,50 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (400 mg, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,025 mmol), K₃PO₄ (220 mg, 1,0 mmol), triidrato de acetato de sódio (136 mg, 1,0

mmol), acetonitrila (10 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi evacuado e recarregado com N₂. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (100/1 a 25/1) para produzir **331b** (200 mg, 70%) como um sólido amarelo. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 331

[001071] Uma mistura de **331b** (120 mg, 0,21 mmol) e monidrato de hidróxido de lítio (88 mg, 2,1 mmol) em THF/*i*-propanol (4:2, 6 ml) e água (2 ml) foi agitada a 30°C por 1 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e diluída com água (10 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 15 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **331** (50 mg, 45 %) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 532,2. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃) 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



[001072] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi

carregado com 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (500 mg, 3,88 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,55 g, 5,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (357 mg, 0,39 mmol), XantPhos (451 mg, 0,78 mmol), Cs₂CO₃ (2,5 g, 7,67 mmol), e 1,4-dioxano (40 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C por 2 h. A mistura foi resfriada a 90°C e filtrada. O filtrado foi resfriado em um banho de água gelada e, então, novamente filtrado para produzir **332a** (574 mg, 47%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 315,1.

EXEMPLO 332B ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-{5-[(5-ETIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIROPIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL
332B

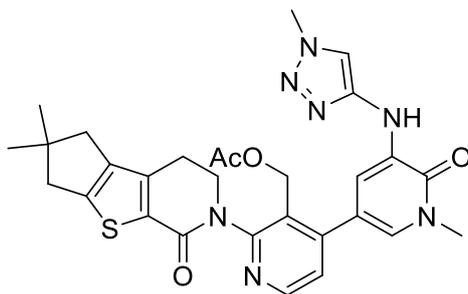
[001073] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **332a** (200 mg, 0,63 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (754 mg, 1,89 mmol), PdCl₂(dppf) (51 mg, 0,063 mmol), K₃PO₄ (267 mg, 1,26 mmol), CH₃COONa (103 mg, 1,26 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (0,5 ml). Após borbular nitrogênio através da mistura resultante durante 20 minutos, a mesma foi aquecida a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 h. A mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **332b** como um sólido marrom (178 mg, 48%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA **332**

[001074] Uma mistura de **332b** (158 mg, 0,27 mmol) e hidróxido de lítio (19 mg, 0,81 mmol) em *i*-propanol/THF/água (9 ml /6 ml /6 ml) foi

agitada a temperatura ambiente por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 20 ml). O extrato de diclorometano combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **332** como um sólido branco (80 mg, 54%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 546,2. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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, sobreposto, 9H).

EXEMPLO 333A ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10-AZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHDROPIRIDIN-3-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 333A



333a

[001075] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10-azatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6)-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **330c** (180 mg, 0,37 mmol), 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-ilamino)piridin-2(1H)-ona **292c** (125 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0,025 mmol), acetato de potássio (80 mg, 0,80 mmol), K₃PO₄ (165 mg, 0,80 mmol), e acetonitrila/água (10 ml /1 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 100°C por 1 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1

diclorometano/metanol para produzir **333a** (150 mg, 71%) como um sólido marrom. MS-ESI: $[M+H]^+$ 574,1.

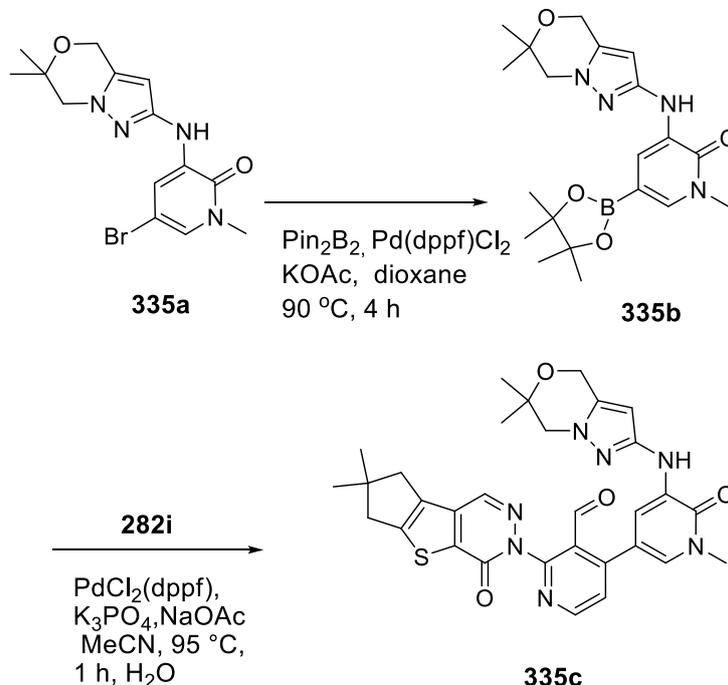
EXEMPLO 333 3-[3-(HIDROXIMETIL)-4-[1-METIL-5-[(1-METILTRIAZOL-4-IL)AMINO]-6-OXO-3-PIRIDIL]-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]TIENO[1,3-C]PIRIDIN-4-ONA 333

[001076] Uma mistura de **333a** (150 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de lítio hidrate (84 mg, 2,0 mmol) em THF (5 ml), *i*-propanol (5 ml) e água (1,5 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e diluída com água (10 ml). A mesma foi extraída com diclorometano (2 X 10 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **333** (52 mg, 38%) como um sólido amarelo pálido. MS-ESI: $[M+H]^+$ 532,3. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 334

[001077] Seguindo os procedimentos do Exemplo 273, e substituindo 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-amina por 2-amino piridina produziu-se **334** (8,7 mg, 22% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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-MS m/z 531,3 $[M+1]$.

EXEMPLO 335A **5-BROMO-3-(6,6-DIMETIL-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 335A**



[001078] Um frasco de fundo arredondado de 100 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com 1,4-dioxano (10 ml), 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina **330g** (167 mg, 1,0 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 1,2 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,10 mmol), XantPhos (116 mg, 0,20 mmol), e carbonato de césio (652 mg, 2,0 mmol). Após três ciclos de vácuo/fluxo de argônio, a mistura foi aquecida a 100°C por 3 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 100:1 diclorometano/metanol para produzir **335a** (210 mg, 60%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,9.

EXEMPLO 335B **3-(6,6-DIMETIL-6,7-DIHDRO-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**

[001079] A uma mistura de **335a** (160 mg, 0,45 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (572 g, 2,25 mmol) em

dioxano (20 ml) foi adicionado PdCl₂(dppf) (36,8 mg, 0,045 mmol) e acetato de potássio (88,2 mg, 0,90 mmol). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi agitada a 90°C por 4 h sob atmosfera de nitrogênio. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir **335b**, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺401,3.

EXEMPLO 335C **4-[5-({6,6-DIMETIL-4H,6H,7H-PIRAZOLO[3,2-C][1,4]OXAZIN-2-IL}AMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-7-TIA-10,11-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-1(8),2(6),11-TRIEN-10-IL}PIRIDINA-3-CARBALDEÍDO 335C**

[001080] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **335b** (240 mg, 0,60 mmol), 4-cloro-2-{4,4-dimetil-9-oxo-7-tia-10,11-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-1(8),2(6),11-trien-10-il}piridina-3-carbaldeído **282i** (107,7 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24,5 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49,2 mg, 0,60 mmol), água (0,5 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 95°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 30:1 diclorometano/metanol para produzir **335c** como um sólido marrom (60 mg, 22%, duas etapas). MS-ESI: [M+H]⁺ 598,2.

EXEMPLO 335 **3-[4-[5-[(6,6-DIMETIL-4,7-DIHDROPIRAZOLO[5,1-C][1,4]OXAZIN-2-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-6,8-DIHDROCILOPENTA[3,4]TIENO[1,3-D]PIRIDAZIN-4-ONA 335**

[001081] Uma mistura de **335c** (50 mg, 0,080 mmol) e NaBH₄ (9,1 mg, 0,24 mmol) em metanol (5 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 10

min. A mistura foi arrefecida com água (10 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 10 ml). O extrato combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **335** (15 mg, 30%) como um sólido amarelo. MS-ESI: $[M+H]^+$ 600,2. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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

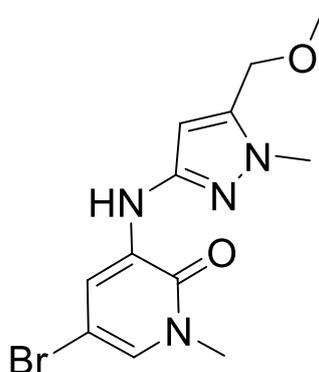
[001082] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (8,8 g, 40 mmol), metóxido de sódio (4,3 g, 80 mmol), e metanol (50 ml). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 2 h. Após este tempo a reação foi resfriada a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (60 ml) e água (60 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **336a** como um óleo amarelo (6,1 g, 90%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 172.

EXEMPLO 336B 5-(METOXIMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-AMINA 336B

[001083] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 250 ml equipado com um agitador magnético foi carregado com **336a** (4,0 g, 23 mmol), Pd/C (1,0 g), e etanol (100 ml). A mistura foi hidrogenada a temperatura ambiente por 15 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **336b** como um óleo amarelo (3,3 g, 99%), que

foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: $[M+H]^+$ 142.

EXEMPLO 336C 5-BROMO-3-(5-(METOXIMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 336C

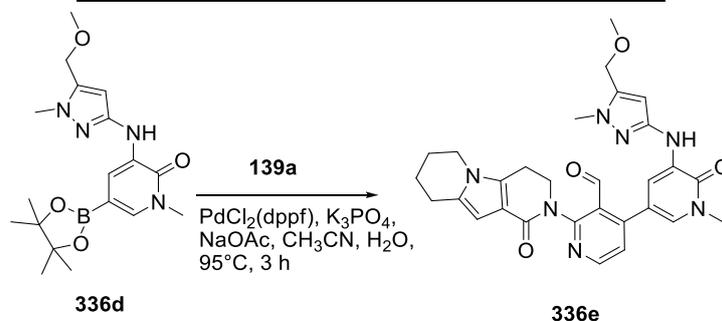


[001084] Seguindo o procedimento no Exemplo 335a, e começando com **335b** (1,7 g, 12 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 12 mmol) produziu-se **336c** como um sólido amarelo (2,8 g, 71%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 327. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,38 (s, 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

[001085] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **336c** (600 mg, 1,83 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,39 g, 5,49 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 mg, 0,20 mmol), X-phos (190 mg, 0,40 mmol), acetato de potássio (392 mg, 4,0 mmol), e 1,4-dioxano (30 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 85°C por 3 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **336d** bruto como um óleo preto (400 mg, 75%), que foi usado na próxima etapa sem purificação. MS-ESI: $[M+H]^+$ 293,1.

EXEMPLO 336E 4-(5-(5-(METOXIMETIL)-1-METIL-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-(1-OXO-3,4,6,7,8,9-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-2(1H)-IL)NICOTINALDEÍDO 336E



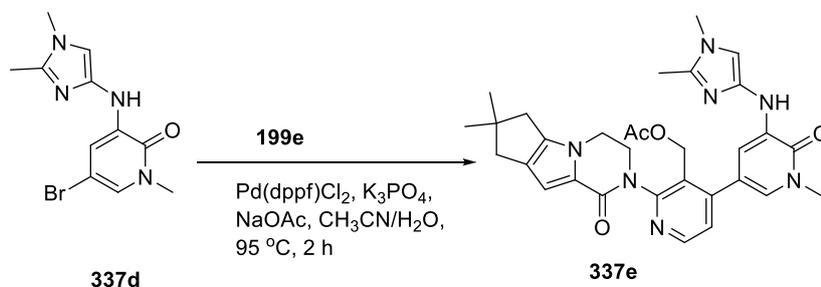
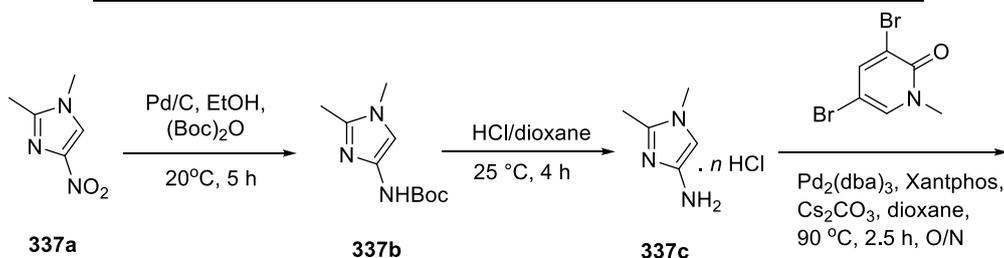
[001086] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **336d** (368 mg, 0,98 mmol), 4-cloro-2-(1-oxo-3,4,6,7,8,9-hexaidropirido[3,4-b]indolizin-2(1H)-il)nicotinaldeído **139a** (270 mg, 0,82 mmol), PdCl₂(dppf) (60 mg, 0,082 mmol), K₃PO₄ (348 mg, 1,64 mmol), acetato de sódio (135 mg, 1,65 mmol), acetonitrila (15 ml), e água (0,5 ml). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 95°C por 3 h. O mesmo foi, então, resfriado a temperatura ambiente e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 acetato de etila/metanol para produzir **336e** (100 mg, 22%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-HEXAIDROPIRIDO[3,4-B]INDOLIZIN-1-ONA 336

[001087] A uma solução de **336e** (100 mg, 0,18 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado NaBH₄ (41 mg, 1,08 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1 h e a LCMS mostrou que o material de partida desapareceu. A reação foi arrefecida com 1,0 M de solução de HCl (10 ml) e evaporada sob pressão reduzida até a maior parte do metanol ser destilada. O resíduo foi extraído com diclorometano (3 X 15 ml). A camada orgânica

combinada foi seca com Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **336** como um sólido branco (41 mg, 41%). MS-ESI: [M+H]⁺ 544,2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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



[001088] A uma mistura de 2-metil-4-nitro-1H-imidazol (10,0 g, 78,7 mmol) e K₂CO₃ (21,7 g, 160 mmol) em DMF (80 ml) foi adicionado CH₃I (13,4 g, 94 mmol) por gotejamento durante a agitação a temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 2 h. Água (200 ml) foi, então, adicionada à mistura. A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água, e seca *in vacuo* para produzir **337a** como um sólido branco (5,0 g, 45%). MS-ESI: [M+H]⁺ 142,1.

EXEMPLO 337B TERC-BUTIL 1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-ILCARBAMATO 337B

[001089] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **337a** (2,0 g, 14,1 mmol),

10% de paládio em carbono (50% úmido, 400 mg), (Boc)₂O (9,22 g, 43,3 mmol), trietilamina (2,85 g, 28,2 mmol), e etanol (20 ml). A mistura foi evacuada, carregada com gás hidrogênio, e agitada a temperatura ambiente por 5 h. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 40:1 diclorometano/metanol para produzir **337b** (1,2 g, 40%) como um sólido marrom. MS-ESI: [M+H]⁺ 212,1.

EXEMPLO 337C 1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-CLORIDRATO DE AMINA 337C

[001090] A uma solução de **337b** (1,2 g, 5,68 mmol) em diclorometano (5,0 ml) foram adicionados 3M de HCl em dioxano (5,0 ml). Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 h e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi lavado com acetato de etila para produzir **337c** (450 mg, 55%) como um sólido amarelo pálido, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 112,2.

EXEMPLO 337D 5-BROMO-3-(1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 337D

[001091] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **337c** (400 mg, 3,60 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (960 mg, 3,60 mmol), XantPhos (240 mg, 0,40 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (360 mg, 0,40 mmol), Cs₂CO₃ (4,69 g, 14,4 mmol), e 1,4-dioxano (20 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 90°C por 2,5 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol (30:1 a 20:1)

para produzir **337d** como um sólido amarelo pálido (350 mg, 33%). MS-ESI: [M+H]⁺ 297,1.

EXEMPLO 337E ACETATO DE (4-{5-[(1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-1,6-DIHIPIDIRIDIN-3-IL}-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL) METIL 337E

[001092] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **337d** (20mg, 0,67 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (270 mg, 0,67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0,050 mmol), acetato de sódio (82 mg, 1,0 mmol), K₃PO₄ triidrato (266 mg, 1,0 mmol), água (6 gotas), e acetonitrila (6 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 95°C por 2 h. A mesma foi, então, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 25:1 diclorometano/metanol para produzir **337e** (200 mg, 50%) como um sólido marrom. LCMS-ESI: [M+H]⁺ 570,3.

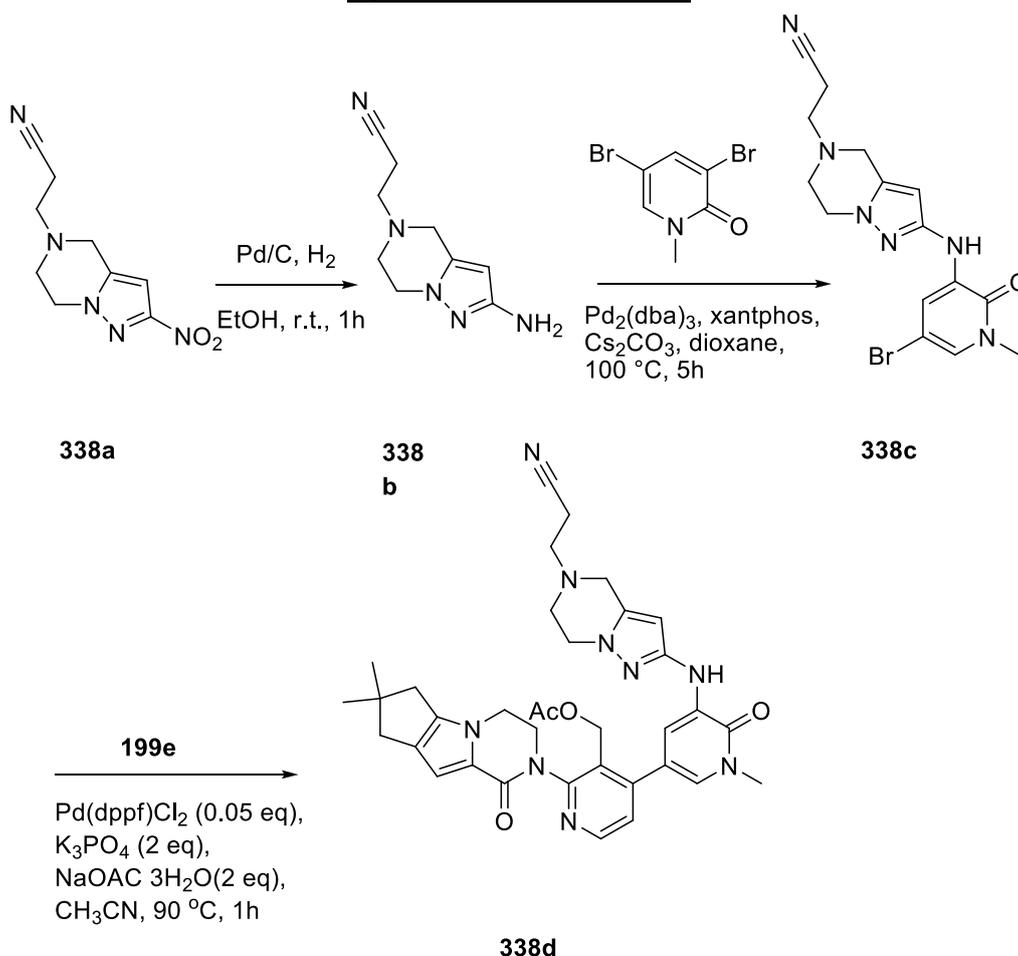
EXEMPLO 337 3-[4-[5-[(1,2-DIMETILIMIDAZOL-4-IL)AMINO]-1-METIL-6-OXO-3-PIRIDIL]-3-(HIDROXIMETIL)-2-PIRIDIL]-7,7-DIMETIL-1,2,6,8-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 337

[001093] Uma mistura de **337e** (100 mg, 0,19 mmol) e hidróxido de lítio (34 mg, 1,4 mmol) em *i*-propanol /THF (1:1, 4 ml) e água (1 ml) foi agitada a 40°C por 0,5 h. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (10 ml). A mesma foi extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). O extrato de acetato de etila combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **337** (35 mg, 40%) como um sólido branco. LCMS-ESI: [M+H]⁺ 528,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-

IL)PROPANONITRILO 338A



[001094] Seguindo o procedimento do Exemplo 296d, e começando com 1-(2-bromoetil)-5-(clorometil)-3-nitro-1H-pirazol **296d** (268 mg, 1,00 mmol) e 3-aminopropanonitrilo (210 mg, 3,00 mmol) produziu-se **338a** como um sólido branco (180 mg, 81%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,1.

EXEMPLO 338B 3-(2-AMINO-6,7-DIHIIDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-

IL)PROPANONITRILO 338B

[001095] Seguindo o procedimento do Exemplo 296e, e começando com **338a** (180 mg, 0,81 mmol) produziu-se **338b** como um sólido amarelo (120 mg, 77%). MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192,2.

EXEMPLO 338C 3-(2-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHDROPIRIDIN-3-ILAMINO)-6,7-DIHDROPIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5(4H)-IL)PROPANONITRILO 338C

[001096] Seguindo o procedimento do Exemplo 309c, e começando com **338b** (120 mg, 0,63 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (169 mg, 0,63 mmol) produziu-se **338c** como um sólido amarelo (150 mg, 63%). MS-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-DIHDROPIRIDIN-3-IL)-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-3-IL] METIL 338D

[001097] Seguindo o procedimento do Exemplo 309d, e começando com **338c** (150 mg, 0,45 mmol) e ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (358 mg, 0,90 mmol) produziu-se **338d** como um sólido amarelo (150 mg, 52%). MS-ESI: [M+H]⁺ 650,3.

EXEMPLO 338 3-[2-[[5-[2-(7,7-DIMETIL-4-OXO-1,2,6,8-TETRAHDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-3-IL)-3-(HIDROXIMETIL)-4-PIRIDIL]-1-METIL-2-OXO-3-PIRIDIL]AMINO]-6,7-DIHDRO-4H-PIRAZOLO[1,5-A]PIRAZIN-5-IL]PROPANONITRILO 338

[001098] Seguindo o procedimento do Exemplo 309, e começando com **338e** (150 mg, 0,23 mmol) produziu-se **338** como um sólido branco (55 mg, 40%). MS-ESI: [M+H]⁺ 608,3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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 TERC-BUTIL 4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 339A

[001099] A uma solução de 5-bromo-2-nitropiridina (30,0 g, 148 mmol) em DMSO (1 L) foram adicionados K_2CO_3 (40,0 g, 296 mmol) e *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (28,0 g, 148 mmol). A mistura foi agitada a 65°C de um dia para o outro. Após o resfriamento, a mesma foi despejada em água (2 L). O sólido precipitado foi coletado e seco *in vacuo*. Este foi, então, adicionalmente purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 éter de petróleo/acetato de etila e então, com diclorometano para produzir **339a** como um sólido amarelo (17,0 g, 37%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 309.

EXEMPLO 339B TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 339B

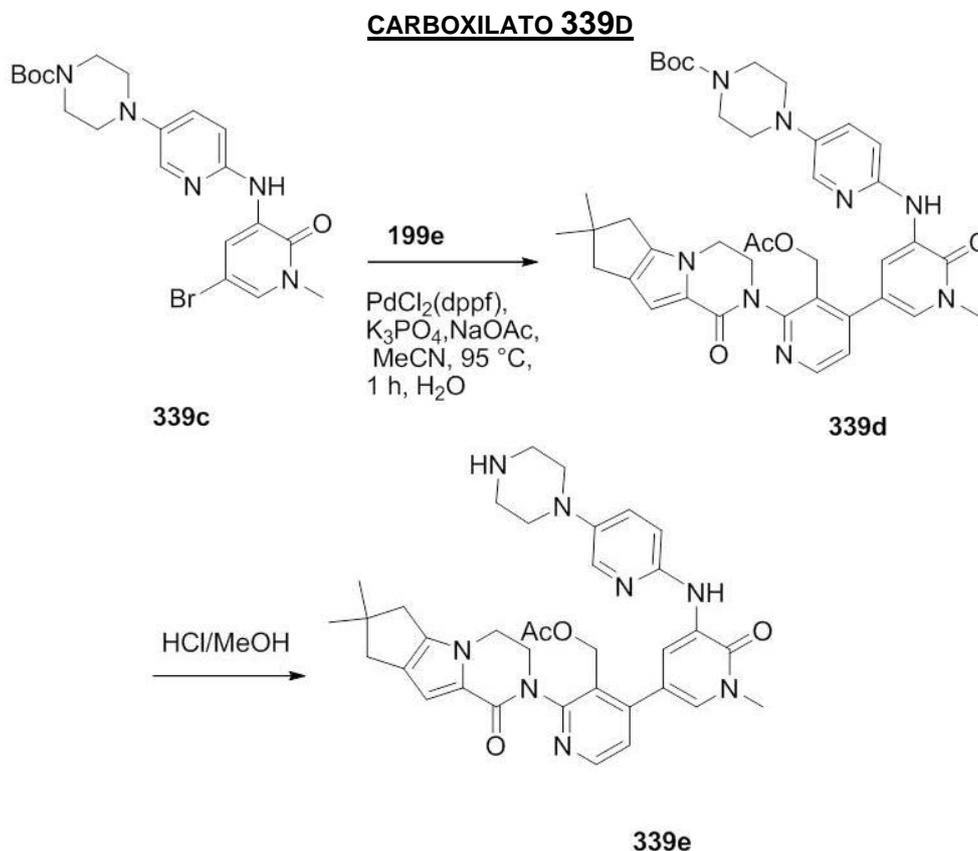
[001100] Um frasco de fundo arredondado de 500 ml foi purgado com nitrogênio e carregado com **339a** (3,1 g, 10 mmol), 10% de paládio em carbono (50% úmido, 1,0 g), e etanol (100 ml). Este foi evacuado, carregado com gás hidrogênio através de um balão, e agitado a temperatura ambiente por 16 h. O hidrogênio foi, então, evacuado e o nitrogênio foi carregado no frasco. O catalisador foi removido por filtração através de um tampão de CELITE® e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir **339b** (2,7 g, 97%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 279.

EXEMPLO 339C TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDINA-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 339C

[001101] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 100 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com **339b** (1,3 g, 4,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 4,7 mmol), carbonato de céσιο (3,8 g, 12 mmol), e 1,4-dioxano (50 ml). Após borbulhar nitrogênio através da mistura resultante durante 30 minutos,

XantPhos (272 mg, 0,47 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (430 mg, 0,47 mmol) foram adicionados. O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/ lavagem com argônio e aquecido em refluxo por 3 h. Após este período de tempo, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi particionado entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 X 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (50 ml) e seca com sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 50:1 diclorometano/metanol para produzir **339c** (1,3 g, 59%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 464.

EXEMPLO 339D TERC-BUTIL 4-{6-[(5-{3-[(ACETÓXI)METIL]-2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}PIRIDIN-4-IL]-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)AMINO]PIRIDIN-3-IL}PIPERAZINA-1-



[001102] Um frasco de fundo arredondado com gargalo único de 50 ml equipado com um agitador magnético e um condensador de refluxo foi carregado com acetato de (2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) metil **199e** (287,4 mg, 0,60 mmol), **339c** (145 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24,5 mg, 0,030 mmol), K₃PO₄ (127,2 mg, 0,60 mmol), acetato de sódio (49,2 mg, 0,60 mmol), água (0,50 ml), e acetonitrila (10 ml). Após três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio, a mistura foi aquecida a 95°C por 1 h. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com acetato de etila para produzir **339d** como um sólido amarelo (140 mg, 61%). MS-ESI: [M+H]⁺ 737,3.

EXEMPLO 339E ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]DODECA-2(6),7-DIEN-10-IL}-4-(1-METIL-6-OXO-5-{[5-(PIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-IL]AMINO}-1,6-DIHIIDROPIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL) METIL 339E

[001103] Uma mistura de **339d** (130 mg, 0,18 mmol) e HCl/metanol (4,0 ml) foi agitada a temperatura ambiente por 4 h. A mesma foi, então, concentrada sob pressão reduzida para produzir **339e** bruto (100 mg, 87%), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 339

[001104] Uma mistura de **339e** (100 mg, 0,18 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (24,8 mg, 0,18 mmol), e K₂CO₃ (49,7 mg, 0,36 mmol) em acetonitrila (5,0 ml) em um tubo vedado foi agitada a 85°C de um dia para o

outro. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água e a mistura resultante foi extraída com diclorometano três vezes. A camada orgânica combinada foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **339** como um sólido amarelo (31,1 mg, 30%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 653,3. 1H NMR (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, sobreposto, 8H), 2,43 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

EXEMPLO 340A (3S)-TERC-BUTIL 3-METIL-4-(6-NITROPIRIDIN-3-IL)PIPERAZINA-1-CARBOXILATO 340A

[001105] Seguindo o procedimento do Exemplo 323a, e começando com (3S)-*terc*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato (10,0 g, 50 mmol) e 5-bromo-2-nitropiridina (10,5 g, 50 mmol) produziu-se **340a** como um sólido amarelo (8,05 g, 50%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 323.

EXEMPLO 340B (3S)-TERC-BUTIL 4-(6-AMINOPIRIDIN-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 340B

[001106] Seguindo o procedimento do Exemplo 323b, e começando com **340a** (5,8 g, 18 mmol) produziu-se **340b** como um sólido marrom (4,9 g, 93%). MS-ESI: $[M+H]^+$ 293.

EXEMPLO 340C (3S)-TERC-BUTIL 4-(6-(5-BROMO-1-METIL-2-OXO-1,2-DIHIDROPIRIDIN-3-ILAMINO)PIRIDINA-3-IL)-3-METILPIPERAZINA-1-CARBOXILATO 340C

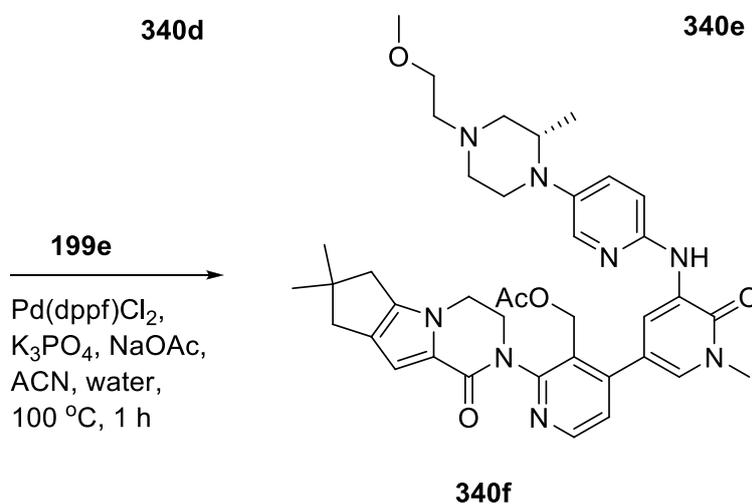
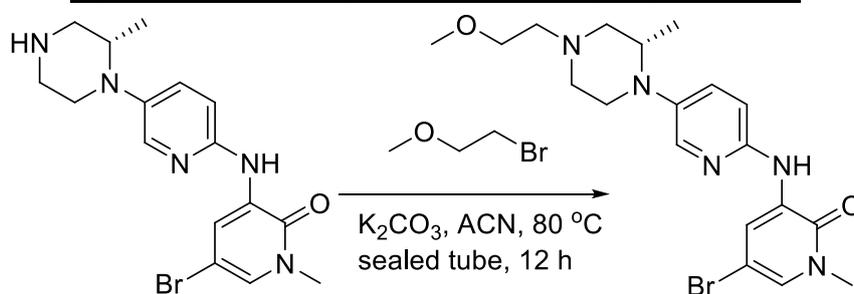
[001107] Seguindo os procedimentos do Exemplo 323c, e começando com **340b** (4,0 g, 13,7 mmol) e 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5,5 g, 20,6 mmol) produziu-se **340c** como um sólido amarelo (5,4 g, 83%).

MS-ESI: [M+H]⁺ 478.

EXEMPLO 340D (3S)-5-BROMO-1-METIL-3-(5-(2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)PIRIDINA-2(1H)-ONA 340D

[001108] Seguindo o procedimento do Exemplo 271c, e começando com **340c** (3,1 g, 6,5 mmol) produziu-se **340d** como um sólido amarelo (2,3 g, 94%). MS-ESI: [M+H]⁺ 378.

EXEMPLO 340E (S)-5-BROMO-3-(5-(4-(2-METOXIETIL)-2-METILPIPERAZIN-1-IL)PIRIDIN-2-ILAMINO)-1-METILPIRIDIN-2(1H)-ONA 340E



[001109] Uma mistura de **340d** (500 mg, 1,32 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (239,1 mg, 1,72 mmol), K₂CO₃ (364 mg, 2,64 mmol), e acetonitrila (6 ml) em um tubo vedado foi aquecida a 80°C por 12 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (20 ml) e

acetato de etila (30 ml). A fase de água foi extraída com acetato de etila (3 X 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida para produzir **340e** bruto como um óleo escuro (600 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS-ESI: [M+H]⁺ 436,1.

EXEMPLO 340F ACETATO DE (2-{4,4-DIMETIL-9-OXO-1,10-DIAZATRICICLO[6,4,0,0^{2,6}]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-DIHIPIRIDIN-3-IL]PIRIDIN-3-IL) METIL 340F

[001110] Um frasco de fundo arredondado de 50 ml equipado com um condensador de refluxo foi carregado com **340e** (180 mg, 0,412 mmol), ácido {3-[(acetóxi)metil]-2-{4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6,4,0,0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il}piridin-4-il}borônico **199e** (327,3 mg, 0,824 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (16,8 mg, 0,0206 mmol), K₃PO₄ (174,7 mg, 0,824 mmol), acetato de sódio (67,6 mg, 0,824 mmol), acetonitrila (10 ml), e água (3 gotas). O sistema foi submetido a três ciclos de vácuo/lavagem com nitrogênio e aquecido a 100°C sob proteção de N₂ por 1 h. A análise da mistura de reação por LCMS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mesma foi, então, resfriada a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com 20:1 diclorometano/metanol para produzir **340f** como um óleo amarelo (190 mg, 65%). MS-ESI: [M+H]⁺ 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-TETRAHIDROCICLOPENTA[3,4]PIRROLO[3,5-B]PIRAZIN-4-ONA 340

[001111] A uma solução de **340f** (170 mg, 0,24 mmol) em THF (6 ml), *i*-propanol (6 ml), e água (6 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (57,6 mg, 2,4 mmol). Após agitação a temperatura ambiente por 1 h, A mistura de reação

foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e água (10 ml). A fase de água foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por HPLC preparativo de fase reversa para produzir **340** (48,5 mg, 30%) como um sólido branco. MS-ESI: [M+H]⁺ 667,3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 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, sobreposto, 9H), 1,22 (s, 6H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EXEMPLO 901 ENSAIO BTK BIOQUÍMICO

[001112] Um procedimento generalizado para um Ensaio de Quinase Btk bioquímico padrão que pode ser usado para testar os compostos da Fórmula I é da seguinte maneira. Uma mistura principal menos enzima Btk é preparada contendo 1X de tampão quinase de Sinalização Celular (25 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM beta-glicerofosfato, 2 mM de ditioneitol, 0,1 mM de Na₃VO₄, 10 mM MgCl₂), 0,5 μM de substrato de peptídeo biotilado PTK Promega 2, e 0,01% BSA. A mistura principal mais enzima Btk é preparada contendo 1X de tampão quinase de Sinalização Celular, 0,5 μM de substrato de peptídeo biotilado PTK 2, 0,01% BSA, e 100 ng/poço (0,06 mU/poço) enzima Btk. A enzima Btk é preparada da seguinte maneira: Btk do tipo selvagem humano de comprimento total (número de acesso NM-000061) com um C-terminal V5 e 6x de marcador His foi subclonado no vetor pFastBac para fazer com que o baculovírus transporte esta Btk marcada com epitopo. A geração de baculovírus é feita com base nas Instruções do Invitrogen detalhadas em seu protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (Cat. Nos. 10359-016 e 10608-016). O vírus

Passagem 3 é usado para infectar células Sf9 para superexpressar a proteína Btk recombinante. A proteína Btk é, então, purificada a homogeneidade usando a coluna de Ni-NTA. A pureza da preparação de proteína final é maior que 95% com base na coloração Sypro-Ruby. Uma solução de 200 μM ATP é preparada em água e ajustada ao pH7,4 com 1N de NaOH. Uma quantidade de 1,25 μL de compostos em 5% de DMSO é transferida para uma placa de poliestireno de $\frac{1}{2}$ área Costar de 96 poços. Os compostos foram testados de maneira separada com uma curva dose responsiva de 11 pontos (concentração inicial é de 10 μM ; 1:2 de diluição). Uma quantidade de 18,75 μL de uma mistura principal menos a enzima (como um controle negativo) e a mistura principal mais a enzima é transferida para os poços apropriados na placa de poliestireno de $\frac{1}{2}$ área Costar de 96 poços. 5 μL de 200 μM ATP são adicionados a esta mistura na placa de poliestireno de $\frac{1}{2}$ área Costar de 96 poços para a concentração ATP final de 40 μM . A reação é deixada incubar por 1 hora a temperatura ambiente. A reação é interrompida com tampão de detecção 1X Perkin Elmer contendo 30 mM de EDTA, 20 nM de SA-APC, e 1 nM de PT66 Ab. A placa é lida usando fluorescência resolvida no tempo com um Perkin Elmer Envision usando filtro de excitação de 330 nm, filtro de emissão de 665 nm, e 2º filtro de emissão de 615 nm. Os valores IC_{50} são subsequentemente calculados. De maneira alternativa, o ensaio Lanthascreen pode ser usado para avaliar a atividade Btk através da quantificação de seu produto peptídico fosforilado. A FRET (Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência) que ocorre entre a fluoresceína no produto peptídico e o térbio no anticorpo de detecção diminui com a adição de inibidores de Btk que reduzem a fosforilação do peptídeo. Em um volume de reação final de 25 μL , a Btk (h) (0,1 ng/25 μL de reação) é incubada com 50 mM de Hepes pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 2 mM de MnCl_2 , 2 mM de DTT, 0,2 mM de NaVO_4 , 0,01% de BSA, e 0,4 μM de fluoresceína poli-GAT. A reação é iniciada pela adição de ATP em 25 μM (K_m de ATP). Após a incubação por 60 minutos a temperatura ambiente, a reação é interrompida pela

adição de uma concentração final de 2 nM de anticorpo de detecção Tb-PY20 em 60 mM de EDTA por 30 minutos a temperatura ambiente. A detecção é determinada em um Perkin Elmer Envision com 340 nm de excitação e emissão em 495 nm e 520 nm. Os valores IC50 de inibição de Btk exemplificativos encontram-se nas Tabelas 1, 2, e 3.

EXEMPLO 902 ENSAIO BTK DE CÉLULA RAMOS

[001113] Outro procedimento generalizado para um Ensaio de Quinase Btk celular padrão que pode ser usado para testar os Compostos da Fórmula I é da seguinte maneira. As células Ramos são incubadas em uma densidade de $0,5 \times 10^7$ células/ml na presença do composto de teste por 1 hora a 37°C. as células são, então, estimuladas através da incubação com 10 µg/ml de IgM anti-humano F(ab)₂ por 5 minutos a 37°C. As células são peletizadas, lisadas e um ensaio de proteína é realizado no lisado clarificado. As quantidades de proteína iguais de cada amostra são submetidas a SDS-PAGE e western blotting com anticorpo anti-phosphoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology #3531; Epitomics, cat. #2207-1) ou anticorpo phosphoBtk(Tyr551) (BD Transduction Labs #558034) para avaliar a autofosforilação Btk ou um anticorpo anti-Btk (BD Transduction Labs #611116) para controlar as quantidades totais de Btk em cada lisado.

EXEMPLO 903 ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS B

[001114] Um procedimento generalizado para ensaio de proliferação de células B padrão que pode ser usado para testar os Compostos da Fórmula I é da seguinte maneira. As células B são purificadas a partir de baços de camundongos Balb/c de 8-16 semanas de idade usando um kit de isolamento de células B (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Os compostos de teste são diluídos em 0,25% de DMSO e incubados com $2,5 \times 10^5$ de células B esplênicas de camundongo purificadas por 30 min. antes da adição de 10µg/ml de um anticorpo IgM anti-camundongo (Southern Biotechnology

Associates Cat # 1022-01) em um volume final de 100 µl. Após a incubação de 24 horas, 1 µCi ³H-timidina é adicionado e as placas são incubadas por 36 horas antes da colheita usando o protocolo do fabricante para sistema de ensaio de absorção de timidina SPA[³H] (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). A fluorescência baseada em SPA-bead é contada em um contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

EXEMPLO 904 ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS T

[001115] Um procedimento generalizado para um ensaio de proliferação de células T padrão que pode ser usado para testar os Compostos da Fórmula I é da seguinte maneira. As células T são purificadas a partir de baços de camundongos Balb/c de 8-16 semanas de idade usando um kit de isolamento de células Pan T (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Os compostos de teste são diluídos em 0,25% de DMSO e incubados com 2,5 x 10⁵ de células T esplênicas de camundongo purificadas em um volume final de 100 µl em placas de fundo transparente planas pré-revestidas por 90 min. a 37°C com 10 µg/ml de cada um dos anticorpos anti-CD3 (BD # 553057) e anti-CD28 (BD # 553294). Após a incubação de 24 horas, 1 µCi ³H- timidina é adicionado e as placas são incubadas por 36 horas antes da colheita usando o protocolo do fabricante para sistema de ensaio de absorção de timidina SPA[³H] (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). A fluorescência baseada em SPA-bead é contada em um contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

EXEMPLO 905 ENSAIO DE INIBIÇÃO DE CD86

[001116] Um procedimento generalizado para um ensaio padrão para a inibição da atividade de células B que podem ser usadas para testar os Compostos da Fórmula I é da seguinte maneira. Os esplenócitos de camundongo totais são purificados a partir de baços de camundongos Balb/c de 8-16 semanas de idade através da lise de glóbulos vermelhos (BD

Pharmingen #555899). Os compostos de teste são diluídos em DMSO a 0,5% e incubados com $1,25 \times 10^6$ esplenócitos em um volume final de 200 μ l em placas de fundo transparente planas (Falcon 353072) por 60 min. a 37°C. As células são, então, estimuladas com a adição de 15 μ g/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), e incubadas por 24 h a 37°C, 5% de CO₂. Após a incubação de 24 horas, as células são transferidas para placas de 96 poços transparentes de fundo cônico e peletizadas por centrifugação a 1200 x g x 5 min. As células são pré-bloqueadas por CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), seguidas pela coloração tripla CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD86-PE (BD Pharmingen #553692), e 7AAD (BD Pharmingen #51-68981E). As células são classificadas em um BD FACSCalibur e fechadas na população CD19⁺/7AAD⁻. Os níveis de expressão de superfície CD86 na população fechada são medidos versus a concentração de composto de teste.

EXEMPLO 906 ENSAIO DE SOBREVIVÊNCIA DE CÉLULAS B-ALL

[001117] A seguir, encontra-se um procedimento para um estudo de sobrevivência de células B-ALL padrão (leucemia linfoblástica aguda) que usa uma leitura XTT para medir o número de células viáveis. Este ensaio pode ser usado para testar os Compostos da Fórmula I para sua capacidade de inibir a sobrevivência de células B-ALL na cultura. Uma linha de leucemia linfoblástica aguda de células B humanas que pode ser usada é a SUP-B15, uma linha de células Pre-B-ALL que é disponível a partir da ATCC.

[001118] As células SUP-B15 pre-B-ALL são colocadas em múltiplas placas de microtitulação de 96 poços em 100 μ l de meio de Iscove + 20% de FBS em uma concentração de 5×10^5 células/ml. Os compostos de teste são, então, adicionados com uma conc. final de 0,4% de DMSO. As células são incubadas a 37°C com 5% de CO₂ por até 3 dias. Após 3 dias as células são divididas 1:3 em placas de 96 poços frescas contendo o composto de teste e deixadas crescer por 3 dias adicionais. Após cada período de 24h,

50 µl de uma solução XTT são adicionados a uma das placas de 96 poços e leituras de absorbância são tomadas em 2, 4 e 20 horas seguindo as instruções do fabricante. A leitura tomada com um OD para DMSO que tratou apenas as células dentro da faixa linear do ensaio (0,5- 1,5), então, é tomada e a porcentagem das células viáveis nos poços ratados com composto é medida versus as células tratadas apenas com DMSO.

EXEMPLO 907 ENSAIO DE SANGUE INTEGRAL CD69

[001119] O sangue humano é obtido a partir de voluntários saudáveis, com as seguintes restrições: 1 semana livre de fármacos, não-fumantes. O sangue (aproximadamente 20 ml para testar 8 compostos) é coletado por punção venosa em tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson e Co.) com heparina sódica.

[001120] As soluções de Compostos da Fórmula I a 10 mM em DMSO são diluídas 1:10 em 100% de DMSO, então, são diluídas por diluições em série de três vezes em 100% de DMSO para uma curva dose-resposta de dez pontos. Os compostos são adicionalmente diluídos 1:10 em PBS e, então, uma alíquota de 5,5 µl de cada composto é adicionada em duplicata a uma placa de 96 poços de 2 ml; 5,5 µl de 10% de DMSO em PBS são adicionados como poços de controle e sem estímulo. O sangue humano integral– HWB (100 µl) é adicionado a cada poço. Após a mistura as placas são incubadas a 37 °C, 5% de CO₂, 100% de umidade por 30 minutos. IgM de cabra anti-humano F(ab')₂ (10 µl de uma solução de 500 µg/ml, 50 µg/ml final) é adicionado a cada poço (exceto os poços sem estímulo) com mistura e as placas são incubadas por 20 horas adicionais. No final da 20ª hora de incubação, as amostras são incubadas com anticorpos fluorescentes marcados por 30 minutos, a 37 °C, 5% de CO₂, 100% de umidade. Incluir controle induzido, sem manchas ou manchas únicas para ajustes de compensação e configurações de tensão inicial. As amostras são, então, lisadas com PharM Lyse™ (BD

Biosciences Pharmingen) de acordo com as instruções do fabricante. As amostras, são, então, transferidas para uma placa de 96 poços adequada para ser executada no sistema de 96 poços BD Biosciences HTS na máquina LSRII. Os dados adquiridos e valores de intensidade de fluorescência média foram obtidos usando o Software BD Biosciences DIVA. Os resultados são inicialmente analisados pelo software de análise FACS (Flow Jo). As concentrações inibitórias (IC50, IC70, IC90, etc.) para os compostos de teste são definidas como a concentração que diminui, por exemplo, em 50%, a porcentagem positiva de células CD69 que também são CD20 positivas estimuladas pelo anti-IgM (média de 8 poços de controle, após a subtração da média de 8 poços pelo fundo sem estímulo). Os valores IC70 são calculados por Prism version 5, usando um ajuste de curva de regressão não linear e são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

EXEMPLO 908 ENSAIO DE PROLIFERAÇÃO CELULAR *IN VITRO*

[001121] A eficácia dos Compostos da Fórmula I é medida por um ensaio de proliferação celular que emprega o seguinte protocolo (Mendoza et al (2002) Cancer Res. 62:5485-5488). O Ensaio de viabilidade celular luminescente CellTiter-Glo[®], que inclui reagentes e protocolos é comercialmente disponível (Promega Corp., Madison, WI, Technical Bulletin TB288). O ensaio avalia a capacidade de os compostos entrarem nas células e inibir a proliferação celular. O princípio de ensaio se baseia na determinação do número de células viáveis presentes através da quantificação do ATP presente em um ensaio homogêneo onde a adição do reagente Cell-Titer Glo resulta em uma lise celular e a geração de um sinal luminescente através da reação luciferase. O sinal luminescente é proporcional à quantidade de ATP presente.

[001122] Um painel de linhas celulares de linfoma de células B (BJAB, SUDHL-4, TMD8, OCI-Ly10, OCI-Ly3, WSU-DLCL2) é colocado em placas de 384 poços em meio de crescimento normal, e os inibidores de BTK

ou DMSO serialmente diluídos foram adicionados a cada poço. A viabilidade celular é avaliada após incubação de 96 horas por CellTiter-Glo® (Promega). Os dados podem ser apresentados como viabilidade celular relativa em células tratadas com inibidor de BTK em relação às células de controle tratadas com DMSO. Os pontos de dados são a média de 4 réplicas em cada nível de dose. As barras de erro representam SD a partir da média.

[001123] Procedimento: Dia 1 – Semear Placas de Células (placas TC, microclear, fundo transparente, pretas de 384 poços com tampa a partir de Falcon #353962), Colher células, Semear células em 1000 células por 54µl por poço em Placas de Células de 384 poços por ensaio de 3 dias. Meio de Cultura Celular: alto teor de glicose RPMI ou DMEM, 10% de Soro Fetal de Bovino, 2mM de L-Glutamina, P/S. Incubar O/N a 37°C, 5% de CO₂.

[001124] Dia 2 – Adicionar Fármaco às Células, Diluição de Composto, Placas DMSO (1:2 em série para 9 pontos), Adicionar compostos de 20 µl a 10 mM na segunda coluna de placa de 96 poços. Realizar 1:2 em série ao longo da placa (10µl + 20µl 100% de DMSO) para um total de 9 pontos usando placas de polipropileno de fundo cônico de 96 poços de Placas de Meios de Precisão a partir de Nunc (cat.# 249946) (1:50 diluições) Adicionar 147µl de Meios em todos os poços. Transferir 3µl de DMSO + composto a partir de cada poço na Placa DMSO para cada poço correspondente na Placa de Meios usando Rapidplate.

[001125] Adição de fármaco às Células, Placa de Células (1:10 diluições), Adicionar 6µl de meios + composto diretamente às células (54µl de meios nas células). Incubar 3 dias a 37 C, 5% de CO₂ em um incubador que não será frequentemente aberto.

[001126] Dia 5 – Desenvolver Placas, Thaw Cell Titer Glo Buffer a temperatura ambiente. Remover Placas de Células a 37°C e equilibrar a

temperatura ambiente por cerca de 30 minutos. Adicionar Cell Titer Glo Buffer ao Cell Titer Glo Substrate (garrafa a garrafa). Adicionar 30 µl de Cell Titer Glo Reagent (Promega cat.# G7572) em cada poço das células. Colocar no agitador de placas por cerca de 30 minutos. Ler a luminescência no Analyst HT Plate Reader (meio segundo por poço).

[001127] Ensaio de viabilidade celular e ensaios de combinação: As células foram semeadas em 1000-2000 células/poços em placas de 384 poços por 16 h. No dia dois, nove diluições de composto 1:2 em série são efetuadas em DMSO em uma placa de 96 poços. Os compostos são adicionalmente diluídos em meio de crescimento usando um robô Rapidplate (Zymark Corp., Hopkinton, MA). Os compostos diluídos são, então, adicionados aos poços quadruplicados em placas de células de 384 poços e incubados a 37 °C e 5% de CO₂. Após 4 dias, os números relativos de células viáveis são medidos por luminescência usando Cell-Titer Glo (Promega) de acordo com as instruções do fabricante e lidos em um Wallac Multilabel Reader (PerkinElmer, Foster City). Os valores EC₅₀ são calculados usando software Prism® 4,0 (GraphPad, San Diego). Os compostos da Fórmula I e agentes quimioterápicos são adicionados de maneira simultânea ou separada por 4 horas (um antes do outro) em todos os ensaios.

[001128] Um ensaio de proliferação celular *in vitro* exemplificativo adicional inclui as seguintes etapas:

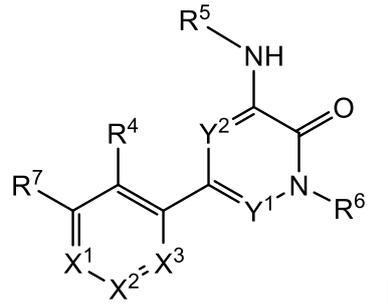
1. Uma alíquota de 100 µl de cultura de células contendo cerca 10⁴ células no meio é depositada em cada poço de uma placa de paredes opacas de 384 poços;
2. Os poços de controle são preparados contendo meio e sem células;
3. O composto é adicionado aos poços experimentais e incubado por 3-5 dias;

4. As placas são equilibradas a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos;
5. Um volume de CellTiter-Glo Reagent igual ao volume do meio de cultura de células presente em cada poço é adicionado;
6. Os conteúdos são misturados por 2 minutos em um agitador orbital para induzir a lise celular;
7. A placa é incubada a temperatura ambiente por 10 minutos para estabilizar o sinal de luminescência;
8. A luminescência é registrada e relatada em gráficos como RLU = unidades de luminescência relativa.

[001129] Embora a invenção precedente tenha sido descrita em alguns detalhes por meio de ilustração e exemplo para propósitos de clareza de entendimento, as descrições e os exemplos não devem ser construídos de modo a limitar o escopo da invenção. Conseqüentemente, todas as modificações e equivalentes adequados podem ser considerados dentro do escopo da invenção, conforme definido pelas reivindicações a seguir. As descrições de toda literatura de patente e científica citada no presente documento são expressamente incorporadas em sua totalidade a título de referência.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizado por compreender a etapa de combinar um composto com um veículo farmacêuticamente aceitável, em que o composto é selecionado a partir da Fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

X¹ é CR¹ ou N;

X² é CR² ou N;

X³ é CR³ ou N;

em que um ou dois de X¹, X² e X³ são N;

R¹, R² e R³ são, independentemente, selecionados a partir de H, F, Cl, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH e alquila C₁-C₃;

R⁴ é selecionado a partir de H, F, Cl, CN, -CH₂OH, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH(CF₃)OH, -CH₂F, -CHF₂, -CH₂CHF₂, -CF₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, ciclopropila, ciclopropilmetila, 1-hidroxiciclopropila, imidazolila, pirazolila, 3-hidroxi-oxetan-3-ila, oxetan-3-ila e azetidina-1-ila;

R⁵ é:

arila C₆-C₂₀ opcionalmente substituída que é fenila;

heteroarila C₁-C₂₀ opcionalmente substituída selecionada a partir do grupo consistindo em pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila,

triazinila, oxazolila, tiadiazolila, imidazolila, isoxazolila, triazolila, piridazinila, indazolila, isotiazolila, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ila, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ila, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ila,

–(arila C₆–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que arila é fenila, e heterociclila é piperazinila;

–(heteroarila C₁–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila, pirazinila, ou imidazolila, e heterociclila é piperazinila ou azetidínila,

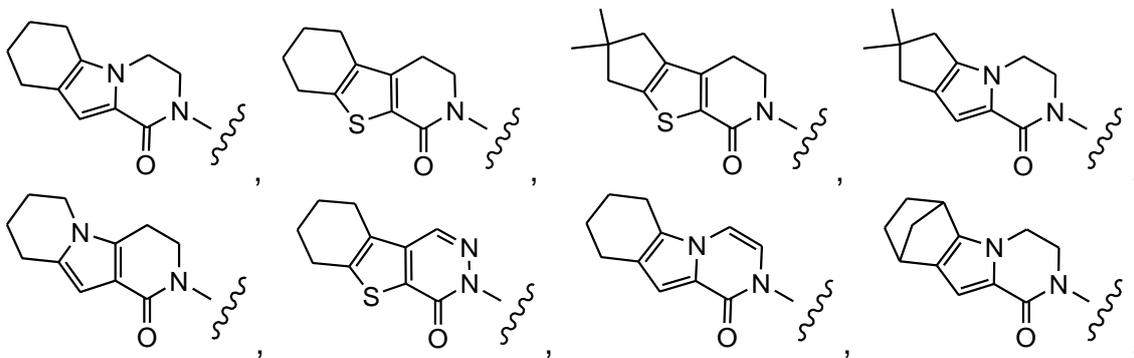
–(heteroarila C₁–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀)–(alquila C₁–C₆) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila, e heterociclila é piperazinila,

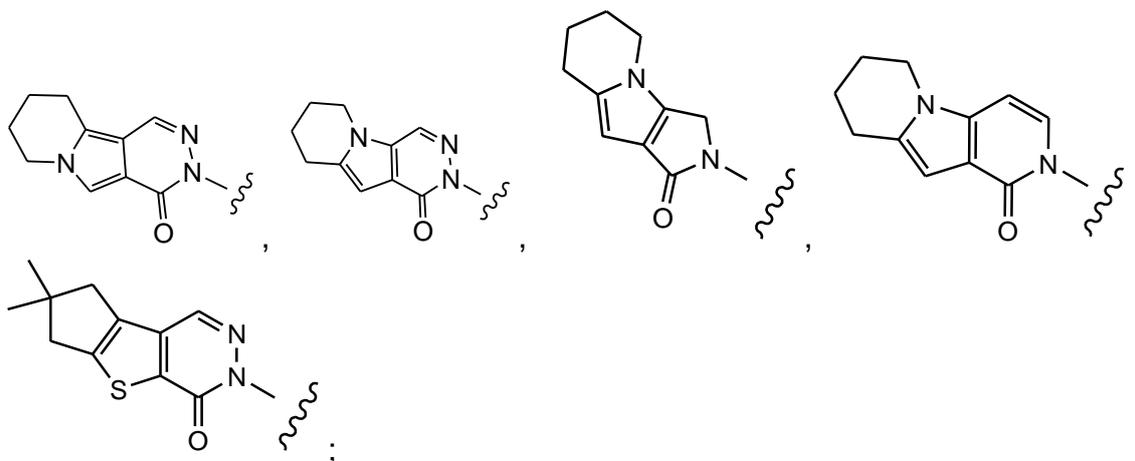
–(heteroarila C₁–C₂₀)–(alquila C₁–C₆) opcionalmente substituída, em que heteroarila é pirimidínila, isoxazolila, ou pirazolila;

ou –(heteroarila C₁–C₂₀)–C(=O)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila ou pirazolila, e heterociclila é pirrolidina;

R⁶ é H, –CH₃, –CH₂CH₃, –CH₂CH₂OH, –CHF₂, –NH₂ ou –OH;

R⁷ é selecionado a partir das estruturas:





em que a linha ondulada indica o sítio de ligação; e

Y¹ e Y² são, independentemente, selecionados a partir de CH e N, em que Y¹ e Y² não são, cada um, N;

em que alquila, heterociclila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de F, Cl, Br, I, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -COCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, S(O)₂CH₃, ciclopropila, oxetanila, azetidínila, (1-metilazetidín-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino e azetidín-1-ilmetila.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X¹ do composto ser N.

3. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X² do composto ser N.

4. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X³ do composto ser N.

5. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X¹ e X³ do composto serem N; X¹ e X² serem N; ou X² e X³ serem N.

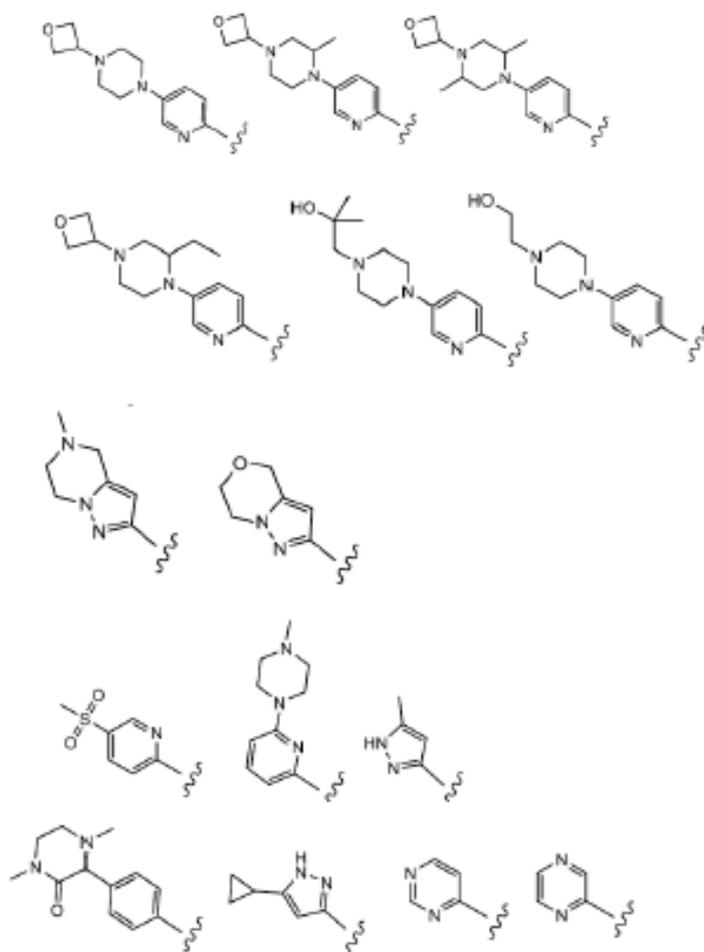
6. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R⁵ do composto ser heteroarila C₁-C₂₀ opcionalmente substituída, selecionada a partir de pirazolila, piridinila, pirimidínila, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

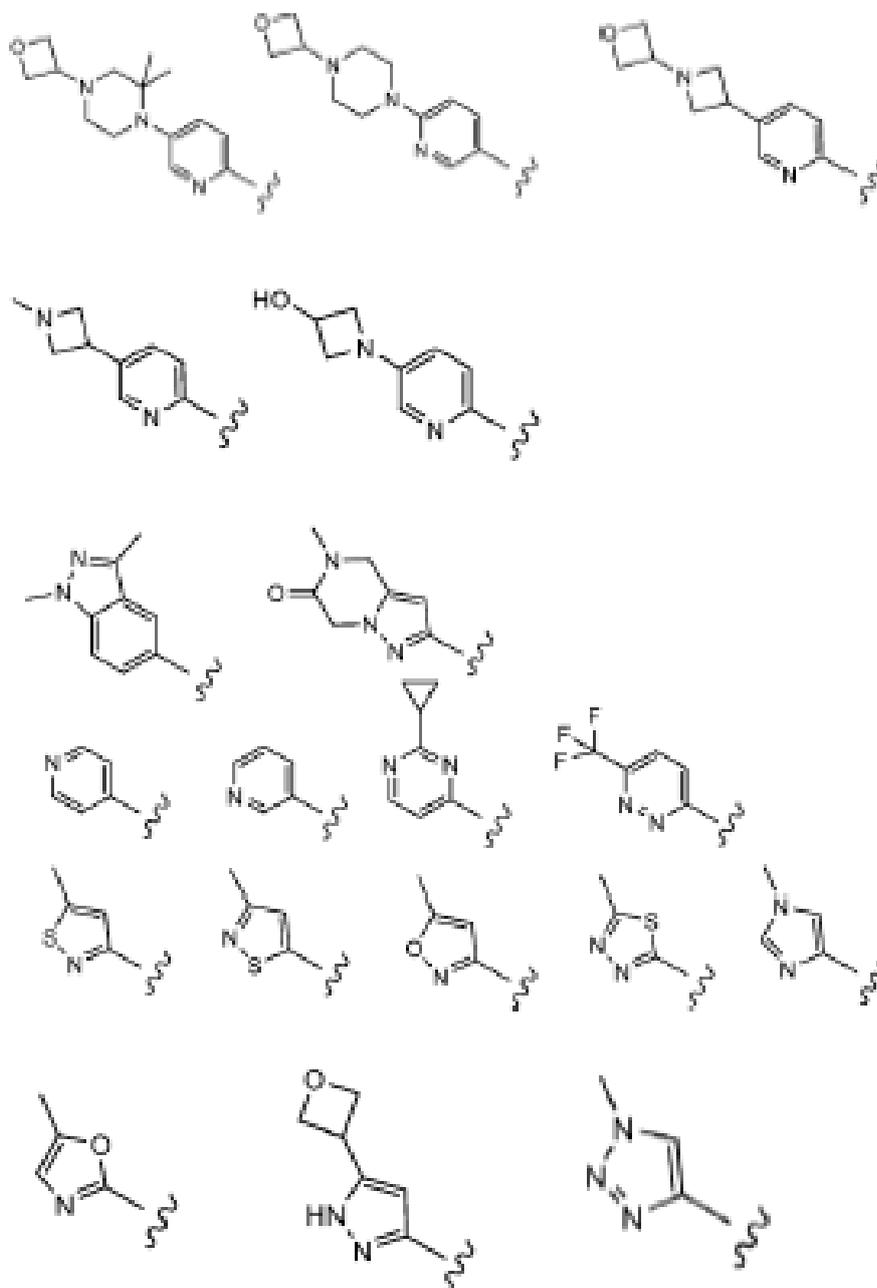
a]pirazin-2-ila, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ila, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ila.

7. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R⁵ do composto ser –(heteroarila C₁–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀), em que a heteroarila é piridinila opcionalmente substituída, e heterociclila é piperazinila opcionalmente substituída.

8. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R⁵ do composto ser fenila opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados a partir de F, Cl, –CH₃, –S(O)₂CH₃, ciclopropila, azetidínila e oxetanila.

9. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R⁵ do composto ser selecionado a partir das estruturas:





em que a linha ondulada indica o sítio de ligação.

10. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^6 do composto ser CH_3 .

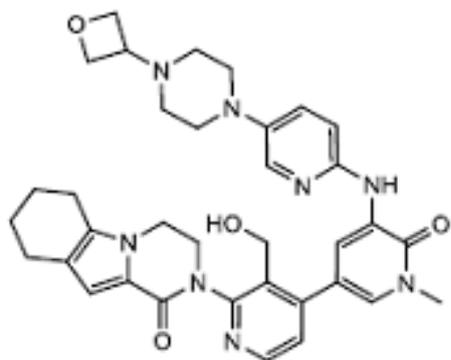
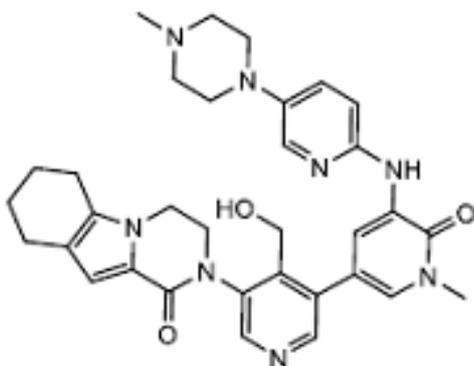
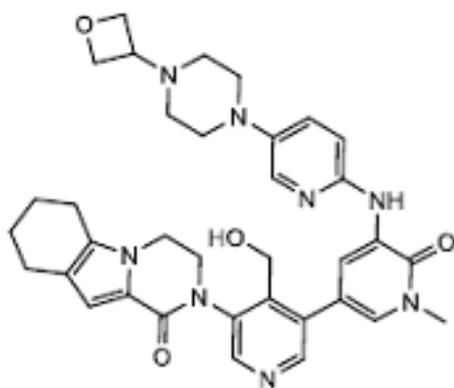
11. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y^1 do composto ser CH, e Y^2 ser N.

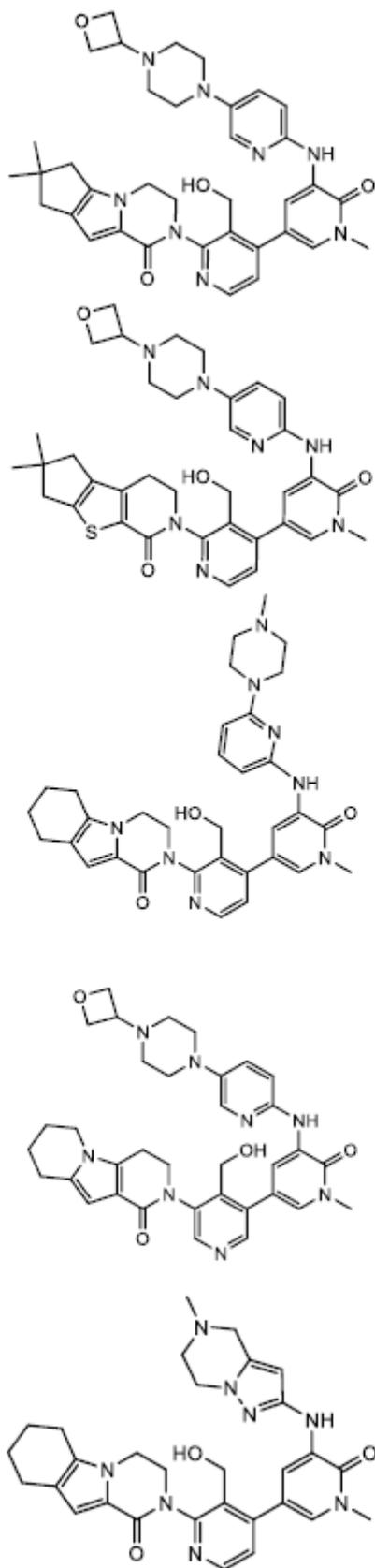
12. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y^1 do composto ser N, e Y^2 ser CH.

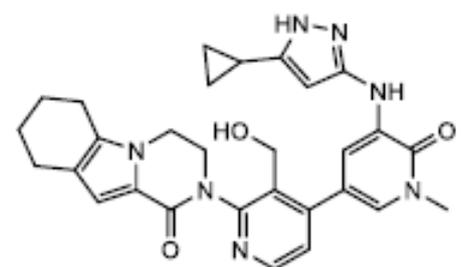
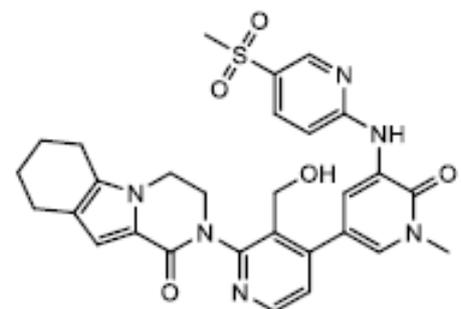
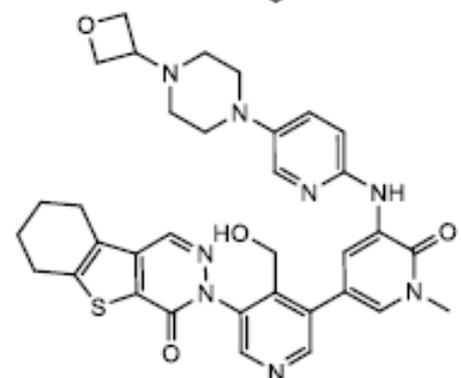
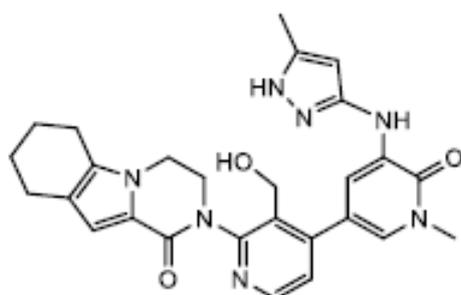
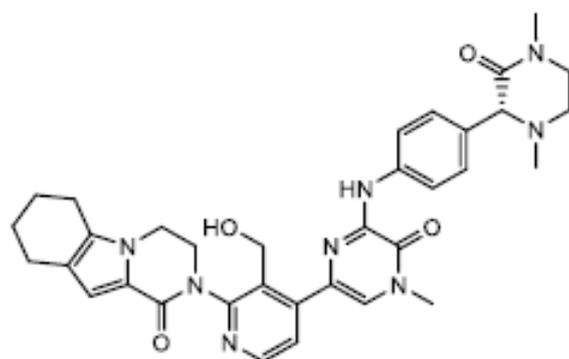
13. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y^1 e Y^2 do composto serem, cada um, CH.

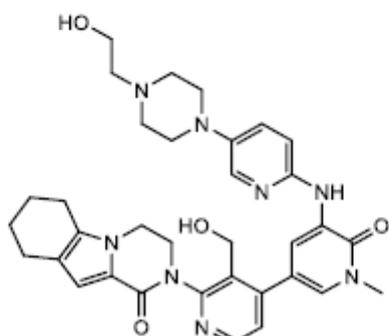
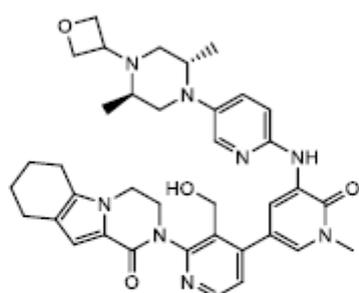
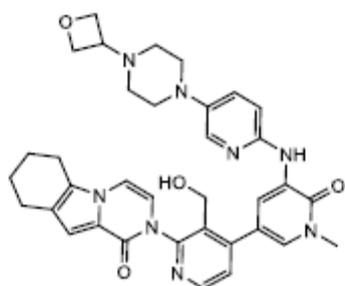
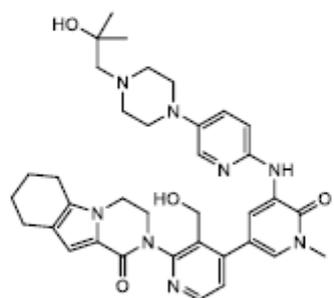
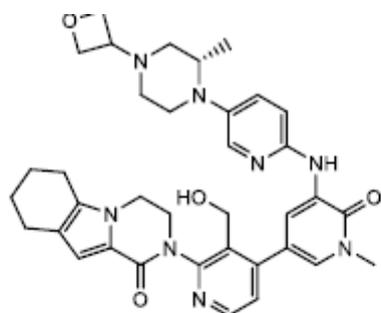
14. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y^1 e Y^2 do composto serem, cada um, CH, e R^6 ser CH_3 .

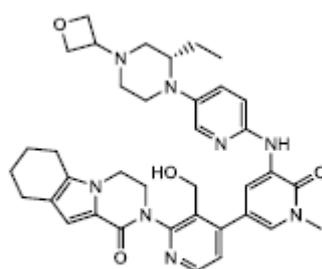
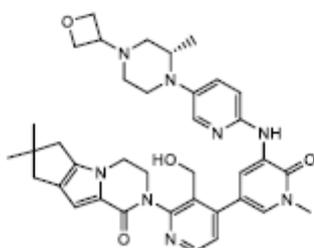
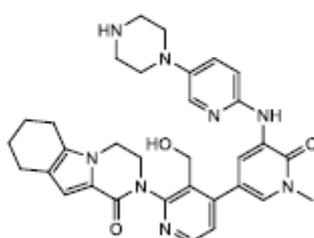
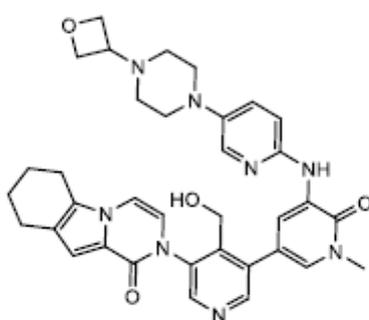
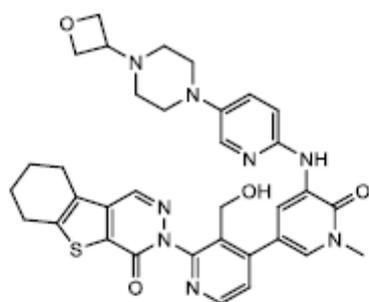
15. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir dos compostos:

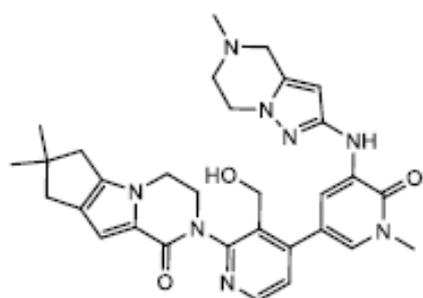
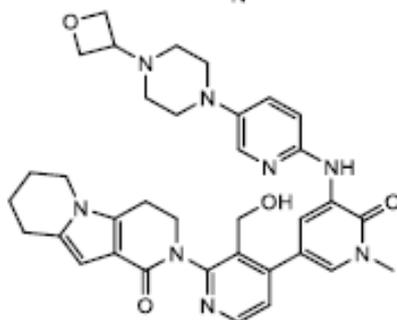
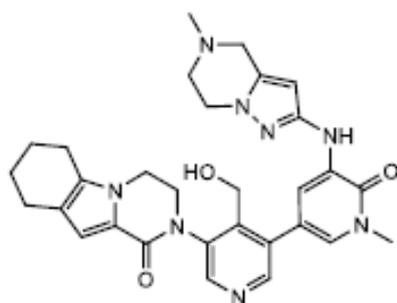
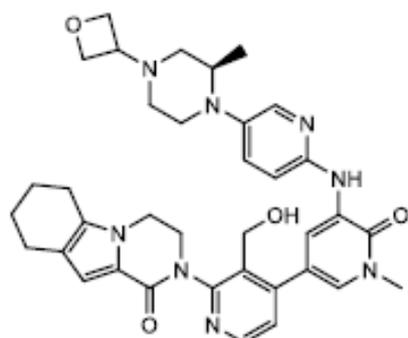
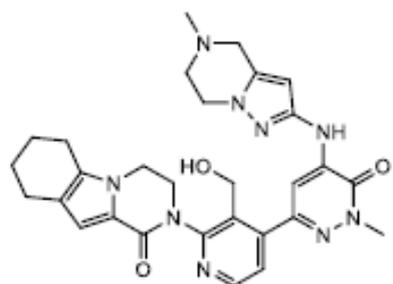


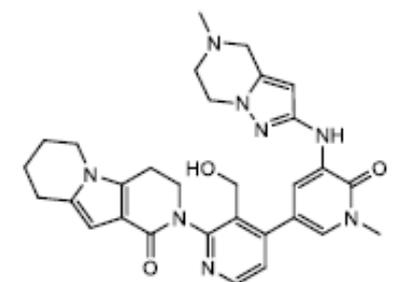
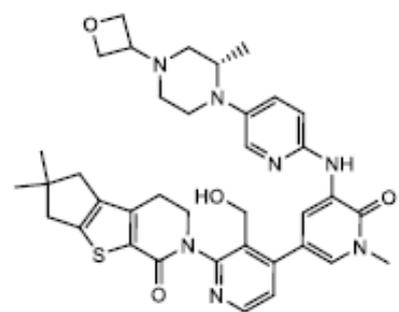
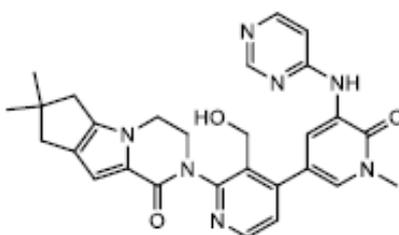
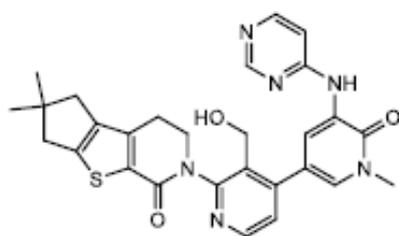
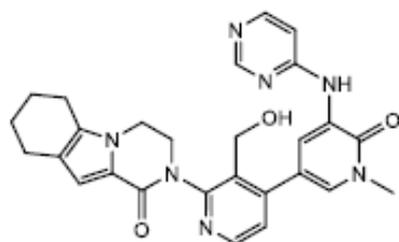


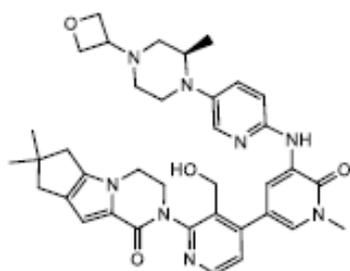
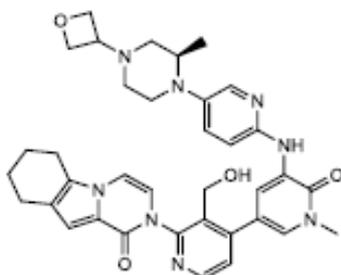
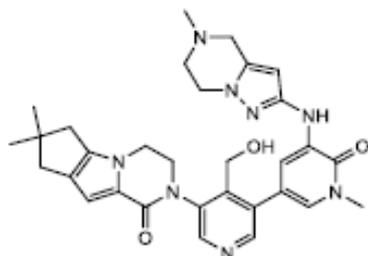
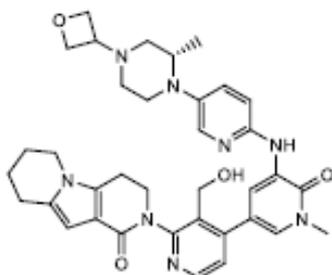
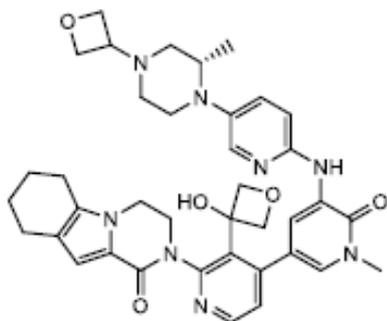


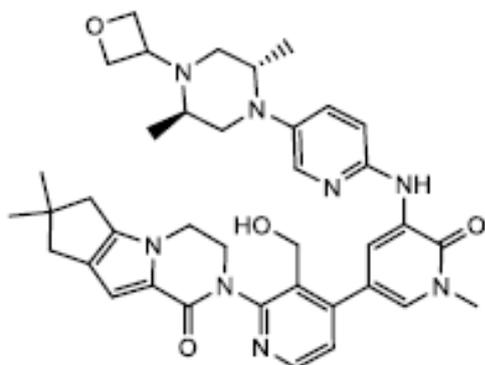
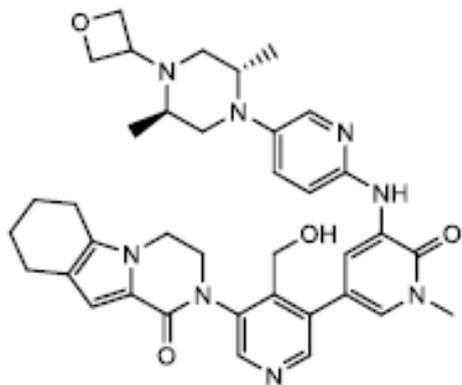
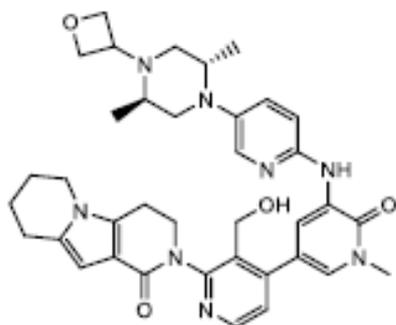
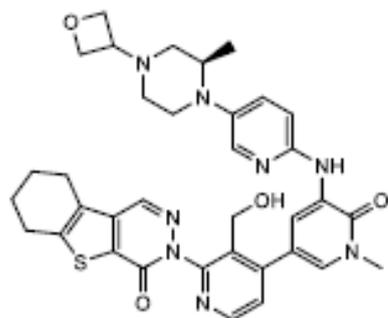


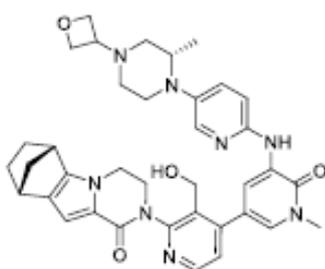
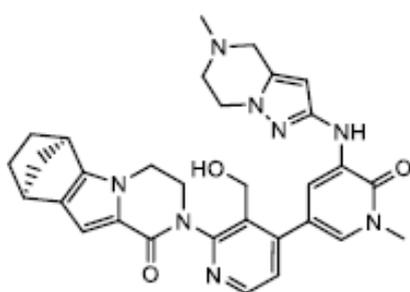
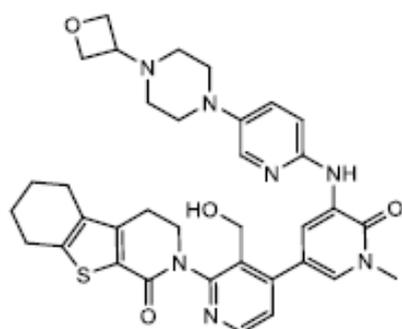
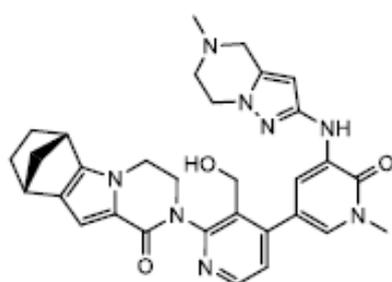
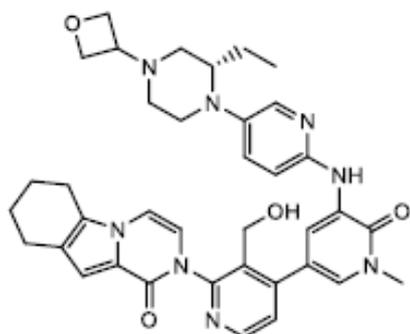


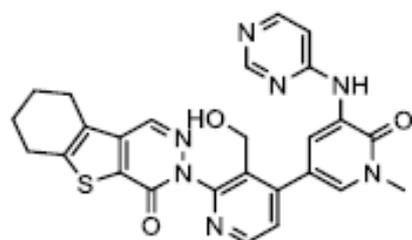
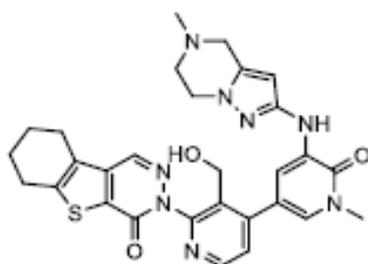
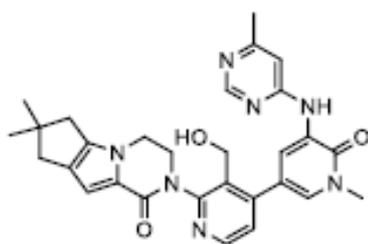
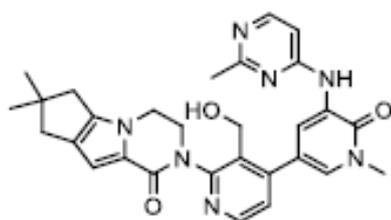
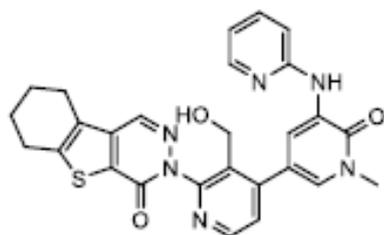


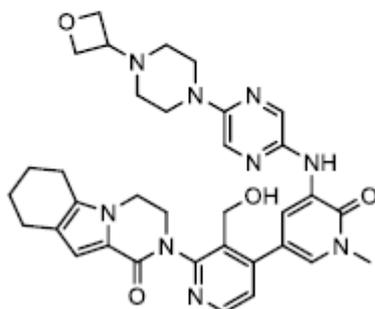
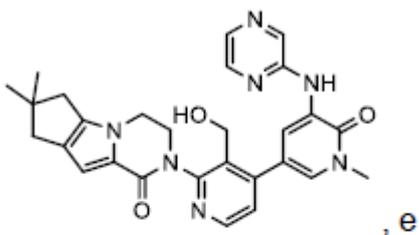
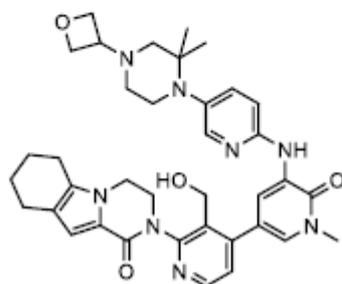
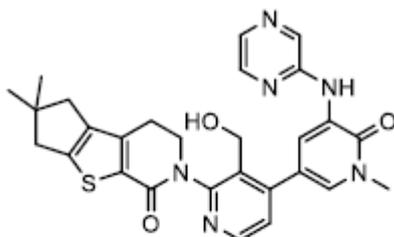




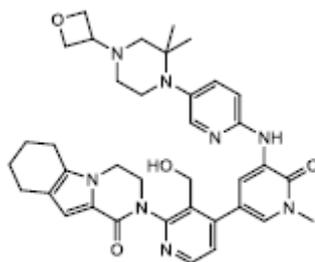


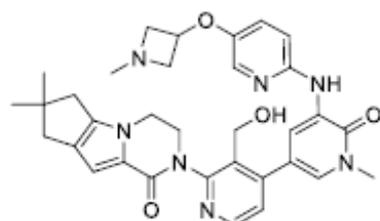
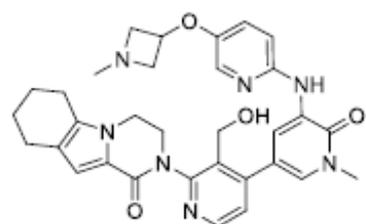
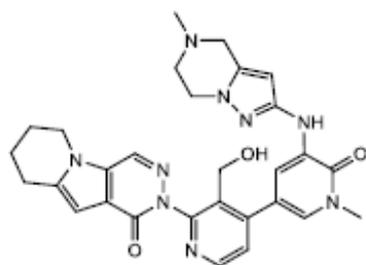
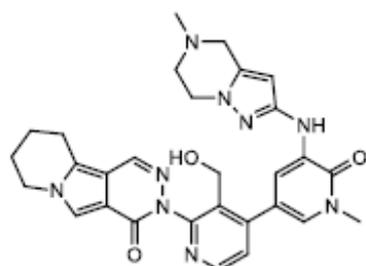
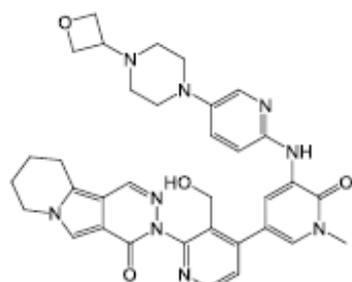
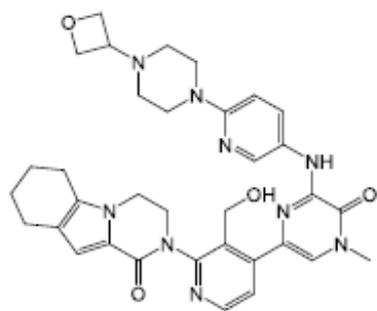


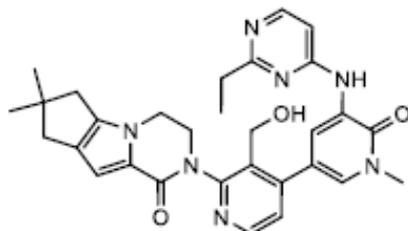
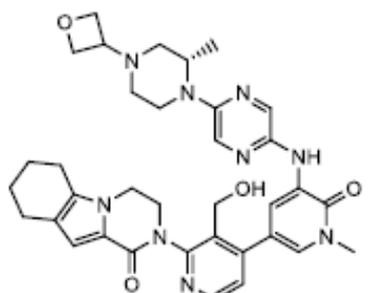
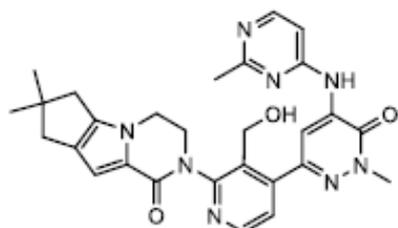
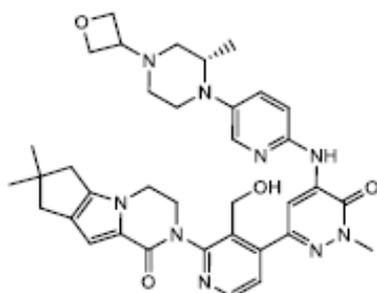
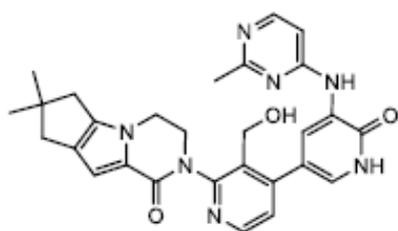
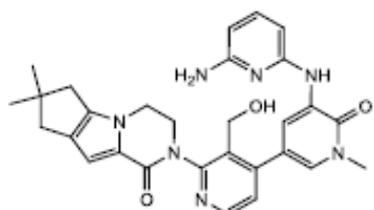


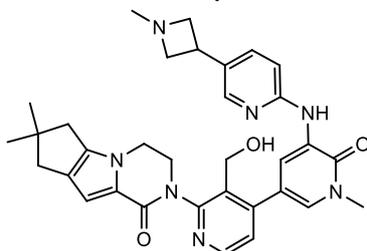
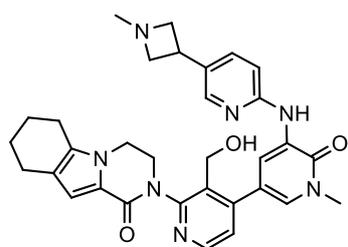
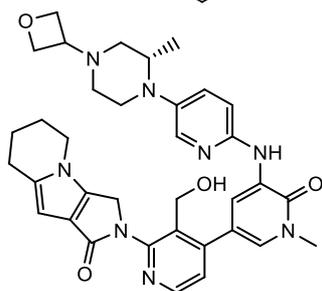
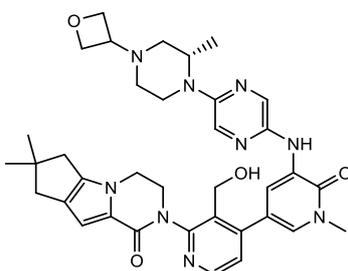
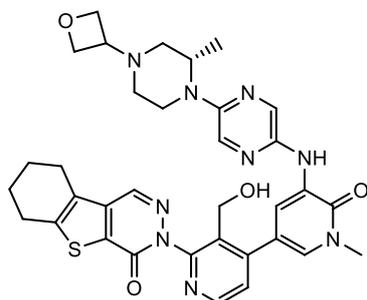


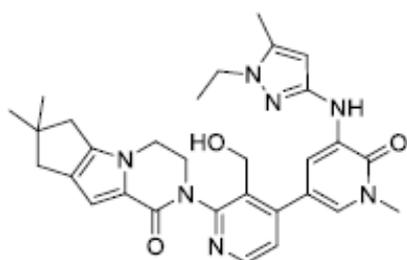
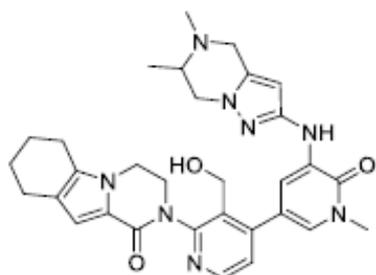
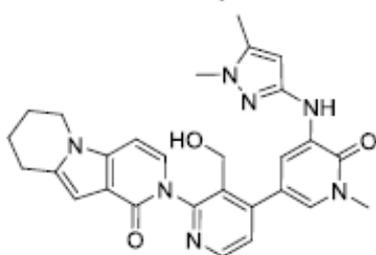
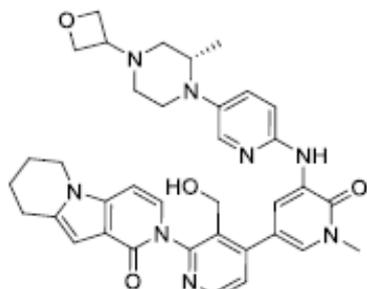
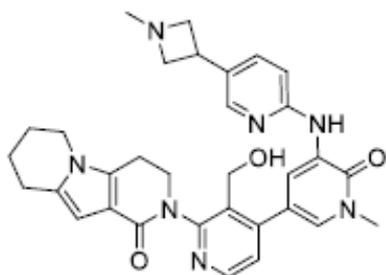
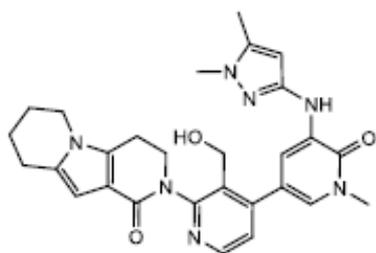
16. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir de:

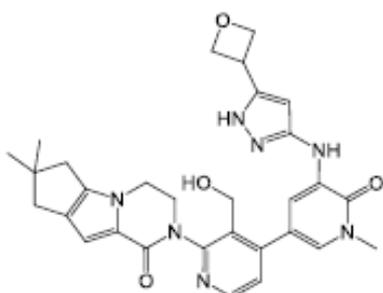
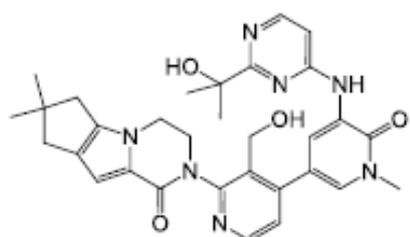
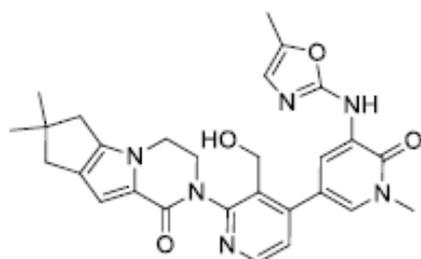
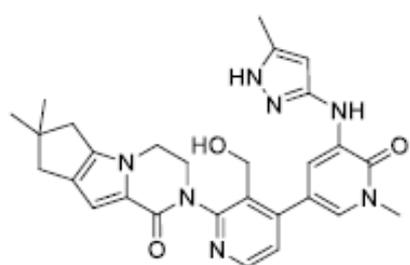
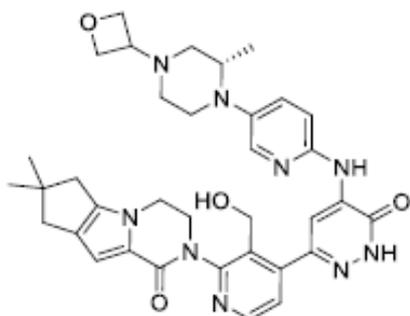


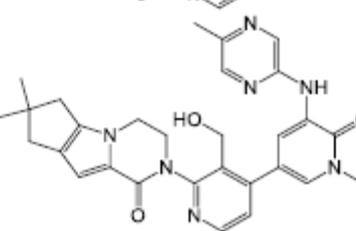
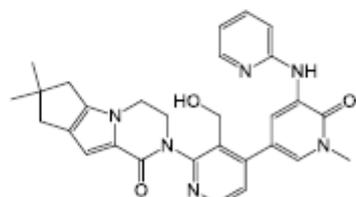
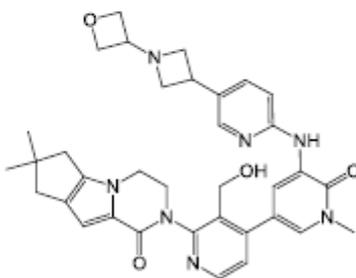
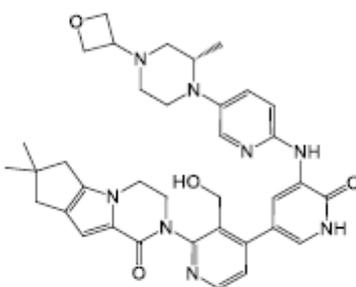
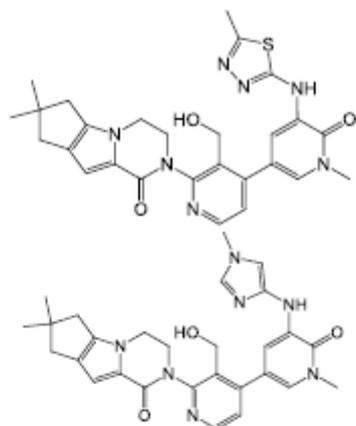


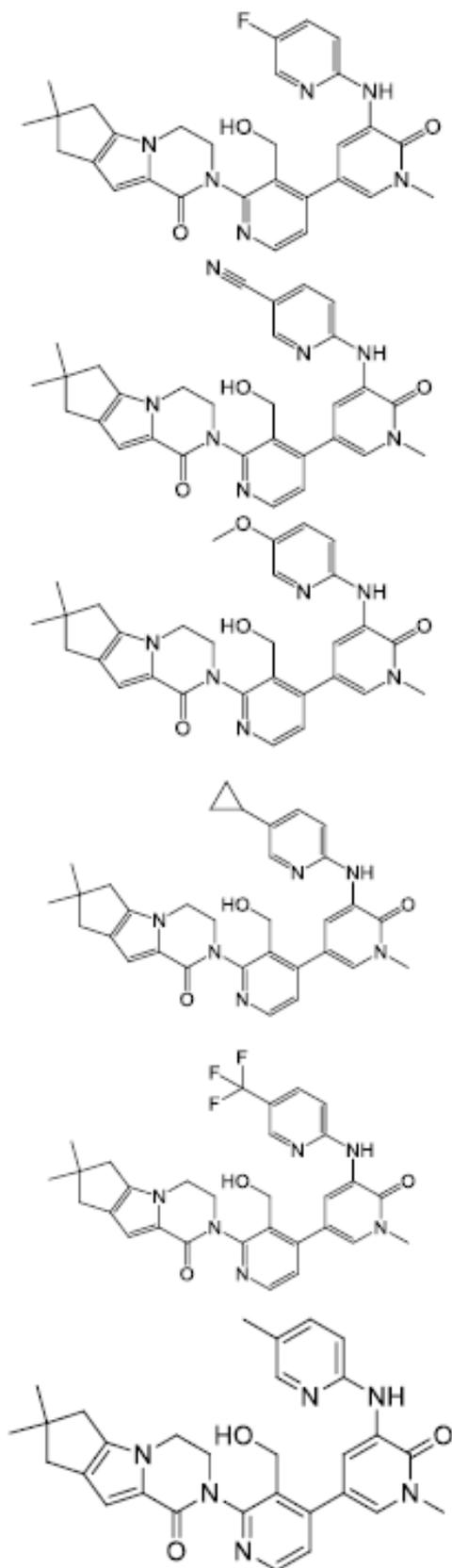


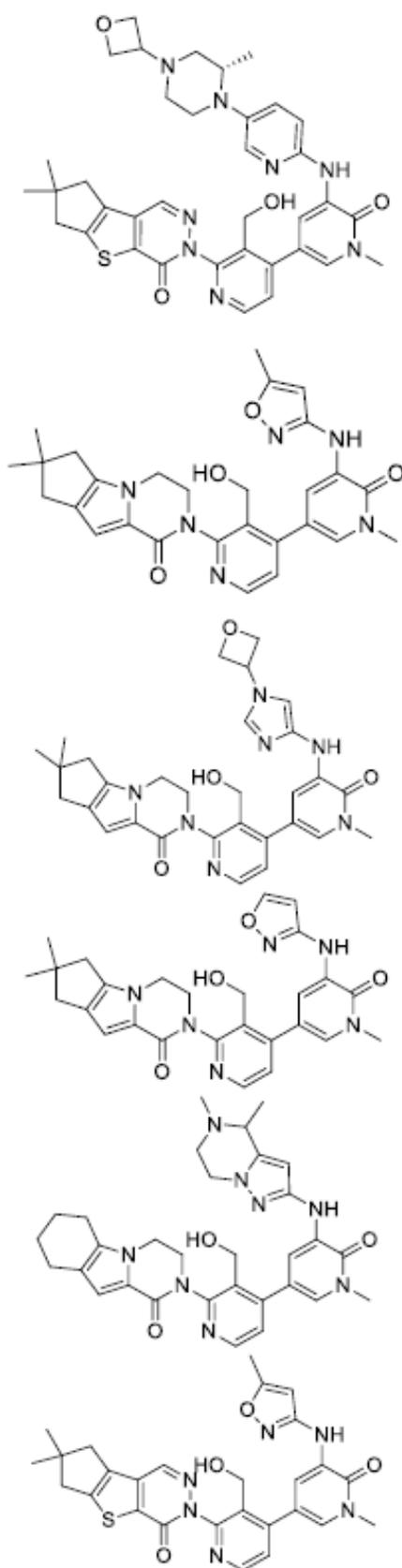


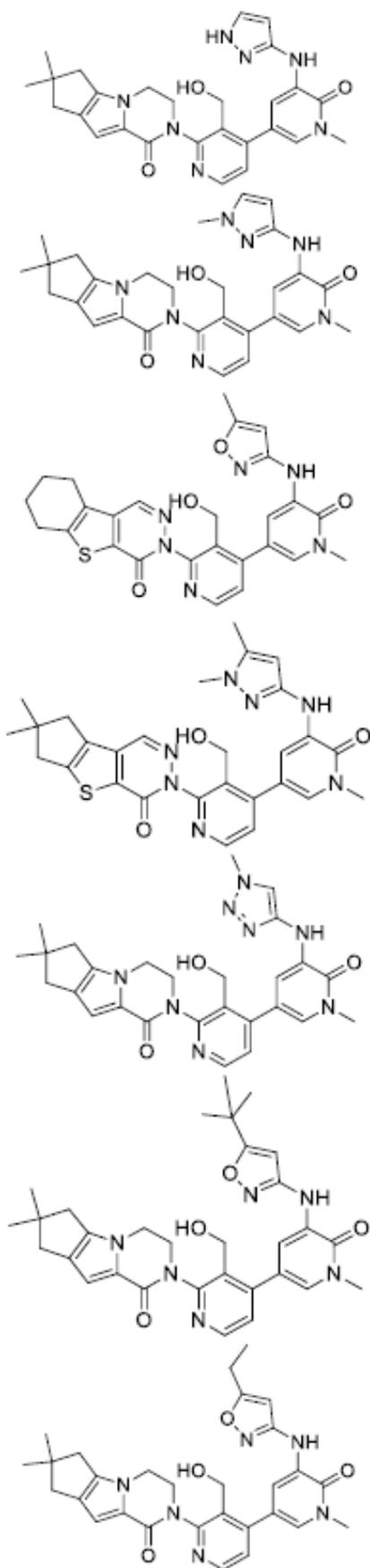


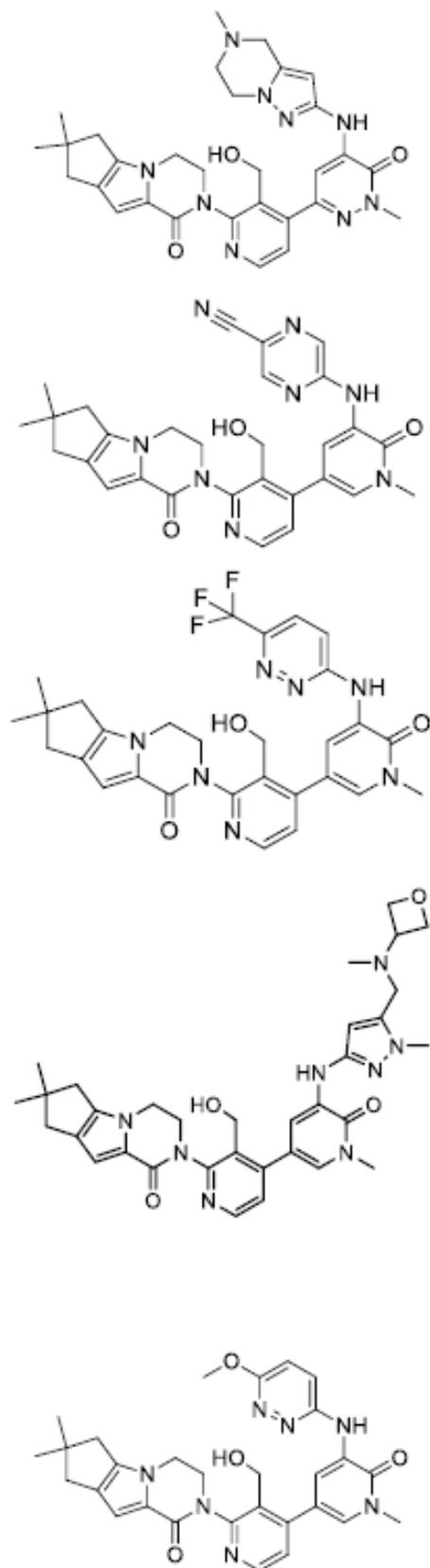


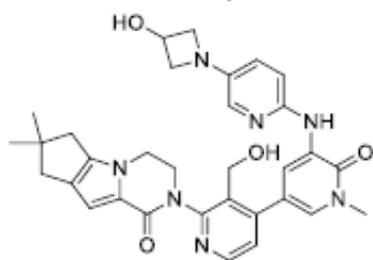
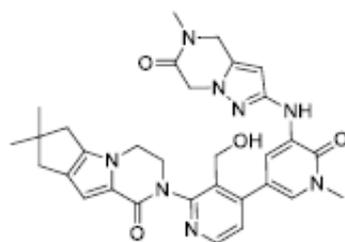
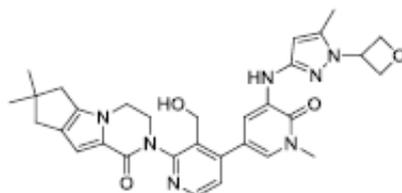
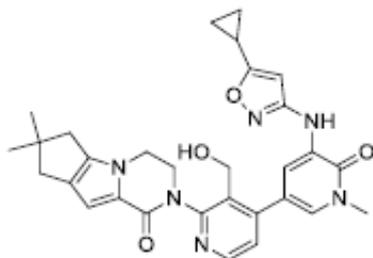
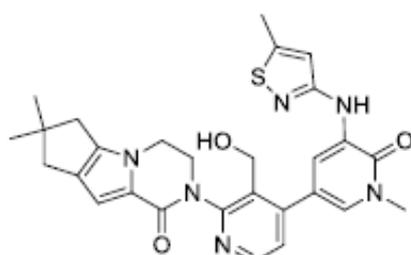
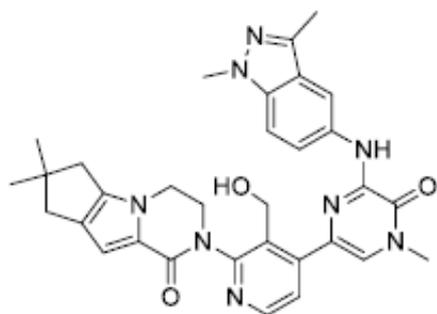


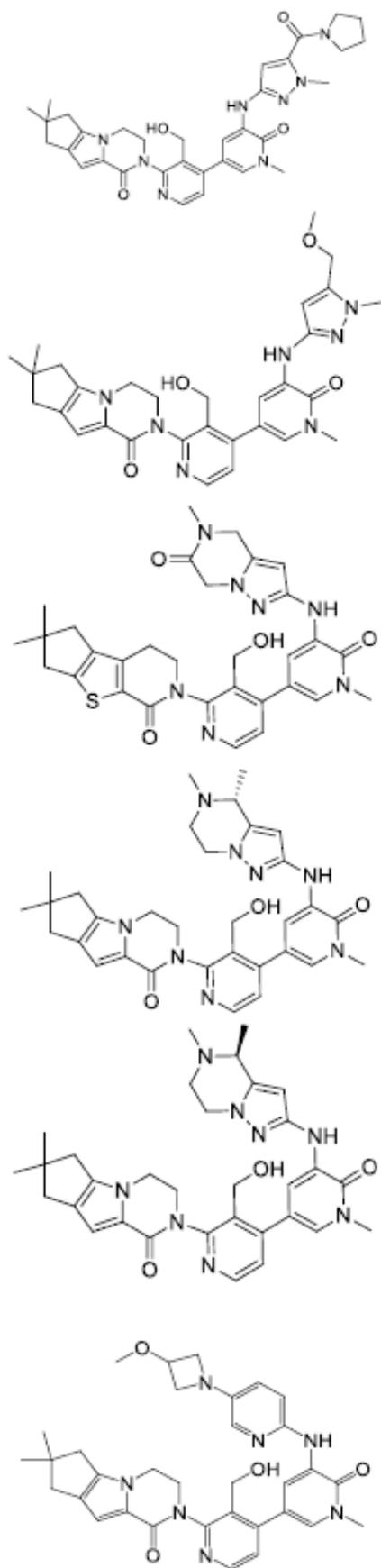


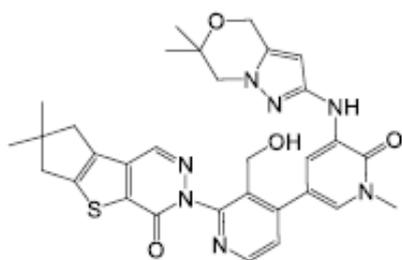
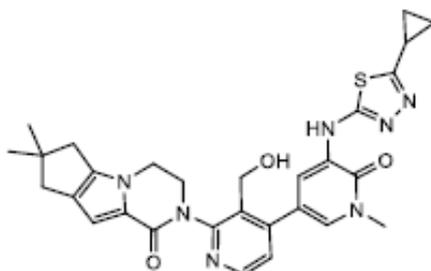
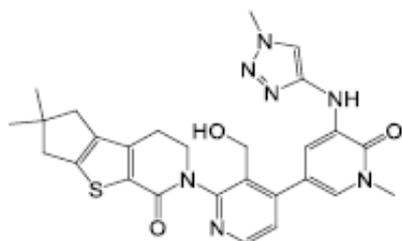
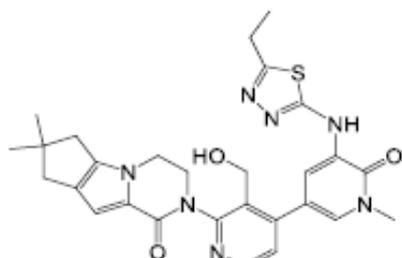
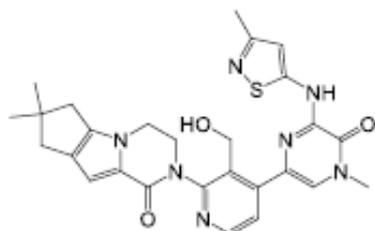
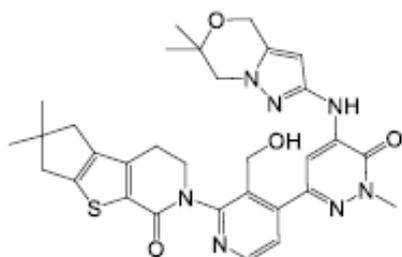


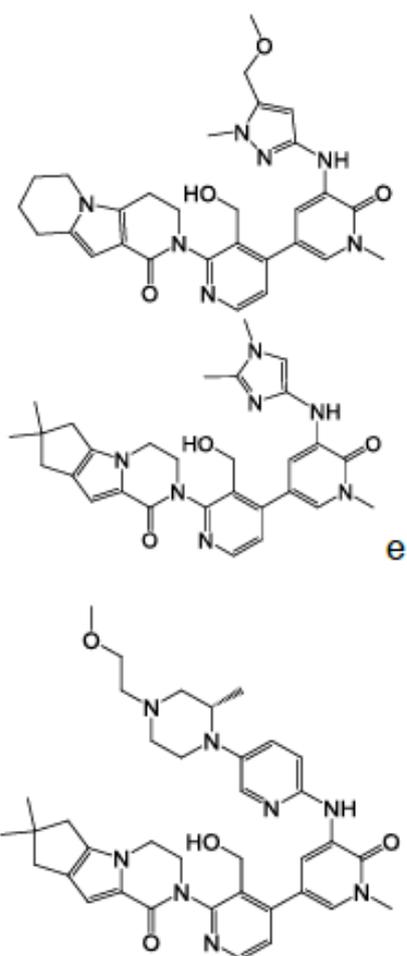






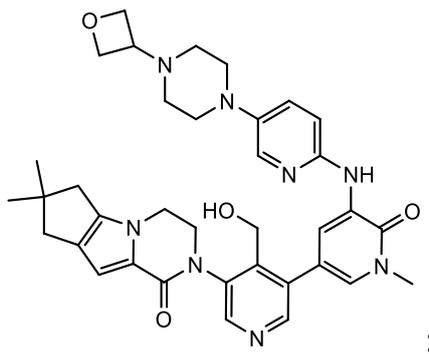




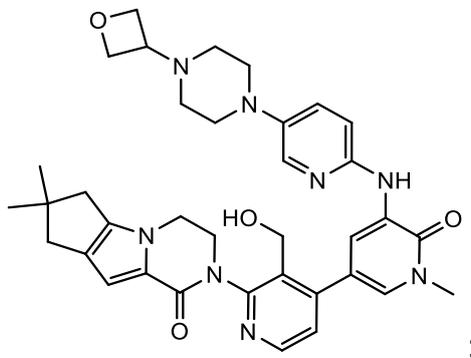


17. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir do grupo consistindo em:

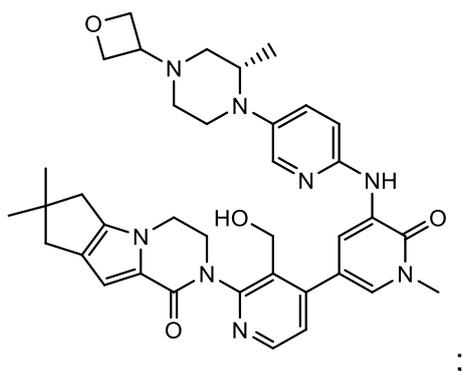
2-{4-Hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



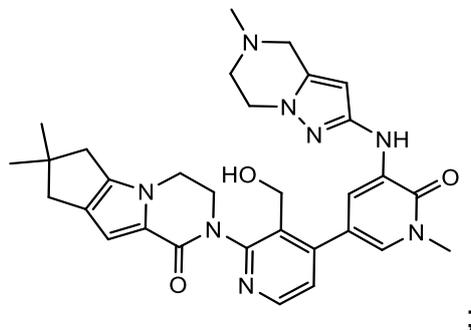
2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



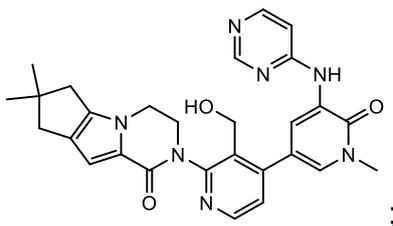
2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



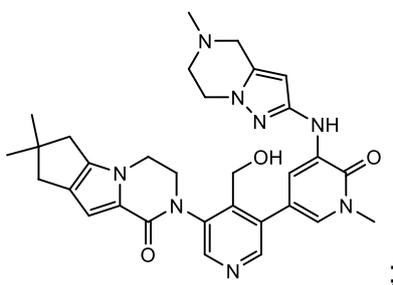
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



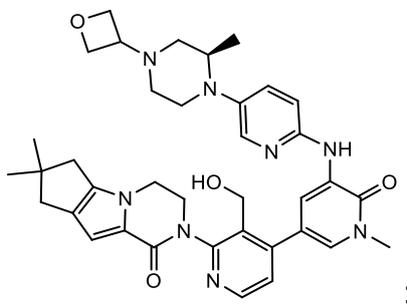
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



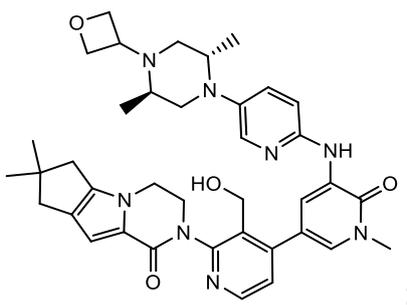
2-[4-Hidroximetil-1'-metil-5'-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-5-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



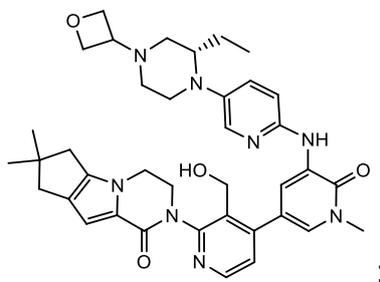
2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((R)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



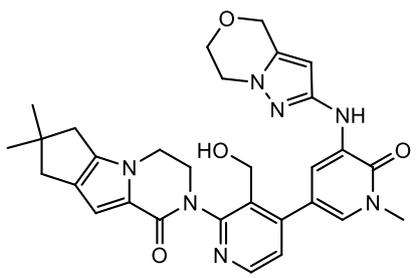
2-{5-[5-((2S,5R)-2,5-Dimetil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il}-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



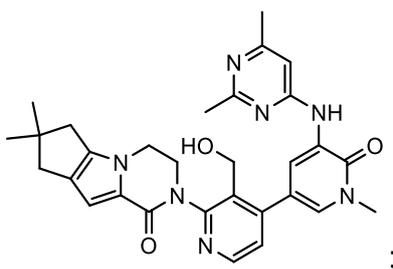
2-{5-[5-((S)-2-Etil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



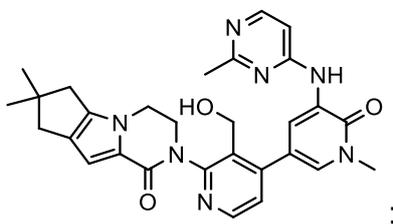
2-[5-(6,7-Dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



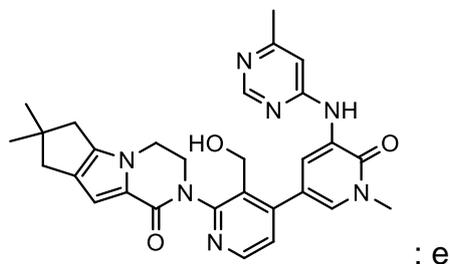
2-[5-(2,6-Dimetil-pirimidin-4-ilamino)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



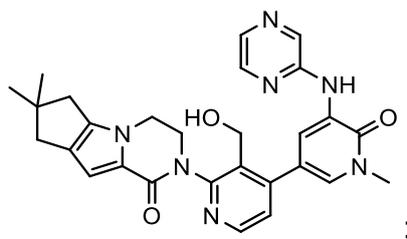
2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(2-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



2-[3'-Hidroximetil-1-metil-5-(6-metil-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-[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 tendo a estrutura

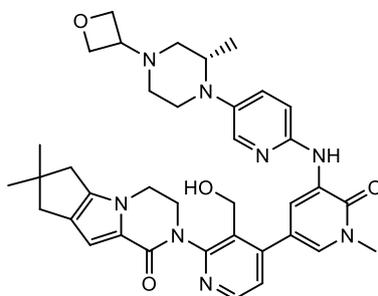


2-[3'-Hidroximetil-1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos para uso como um medicamento.

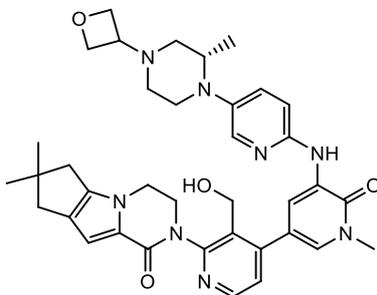
18. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-2'-il]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona tendo a estrutura



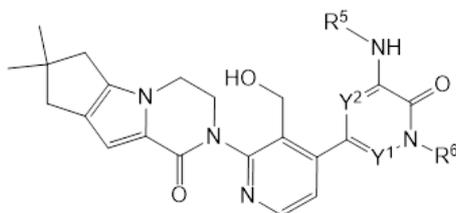
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

19. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo composto ser 2-{3'-Hidroximetil-1-metil-5-[5-((S)-2-metil-4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-[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 tendo a estrutura



20. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado a partir de



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R⁵ é:

arila C₆–C₂₀ opcionalmente substituída que é fenila;

heteroarila C₁–C₂₀ opcionalmente substituída selecionada a partir do grupo consistindo em pirazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, oxazolila, tiadiazolila, imidazolila, isoxazolila, triazolila, piridazinila, indazolila, isotiazolila, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ila, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ila, e 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ila;

–(arila C₆–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que arila é fenila, e heterociclila é piperazinila;

–(heteroarila C₁–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila, pirazinila, ou imidazolila, e heterociclila é piperazinila ou azetidínila,

–(heteroarila C₁–C₂₀)–(heterociclila C₂–C₂₀)–(alquila C₁–C₆) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila, e heterociclila é

piperazinila,

–(heteroarila C₁–C₂₀)–(alquila C₁–C₆) opcionalmente substituída, em que heteroarila é pirimidinila, isoxazolila, ou pirazolila; ou

–(heteroarila C₁–C₂₀)–C(=O)–(heterociclila C₂–C₂₀) opcionalmente substituída, em que heteroarila é piridinila ou pirazolila, e heterociclila é pirrolidina;

R⁶ é H, –CH₃, –CH₂CH₃, –CH₂CH₂OH, –CHF₂, –NH₂ ou –OH;

Y¹ e Y² são, independentemente, selecionados a partir de CH e N, em que Y¹ e Y² não são, cada um, N;

em que alquila, heterociclila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de F, Cl, Br, I, –CN, –CH₃, –CH₂CH₃, –CH(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂OH, –CH₂OCH₃, –CH₂CH₂OH, –C(CH₃)₂OH, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃, –COCH₃, –NH₂, –NHCH₃, –N(CH₃)₂, =O, –OH, –OCH₃, –OCH₂CH₃, S(O)₂CH₃, ciclopropila, oxetanila, azetidinila, 1-metilazetidin-3-il)oxi, N-metil-N-oxetan-3-ilamino, azetidin-1-ilmetila.

21. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo R⁶ do composto ser CH₃.

22. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por Y¹ do composto ser CH e Y² ser N.

23. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por Y¹ do composto ser N e Y² ser CH.

24. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por Y¹ e Y² do composto serem, cada um, CH.

25. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por Y¹ e Y² do composto serem, cada um, CH, e R⁶ ser CH₃.

26. USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, obtida pelo processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 25,

caracterizado por ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios imunes, selecionado a partir de artrite reumatoide, artrite, inflamação relacionada a supressão imune, rejeição de transplante de órgão, alergias, colite ulcerativa, doença de Crohn, dermatite, asma, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, escleroderma/esclerose sistêmica, púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), vasculite associada a anticorpos citoplásmicos anti-neutrófilos (ANCA), doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e psoríase; câncer, selecionado a partir de mama, ovário, cérvix, próstata, testículos, trato geniturinário, esôfago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estômago, pele, ceratoacantoma, pulmão, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), carcinoma de células pequenas, adenocarcinoma pulmonar, osso, cólon, adenoma, pâncreas, adenocarcinoma, tireoide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de bexiga, carcinoma de fígado e de passagens biliares, carcinoma de rins, distúrbios mieloides, pancreático, linfoma, células cabeludas, cavidade bucal, naso-faríngeal, faringe, lábio, língua, boca, intestino delgado, cólon-retal, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central, Hodgkin, leucemia, brônquio, tireoide, duto biliar intra-hepático e fígado, hepatocelular, gástrica, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, rim e pélvis renal, bexiga urinária, corpo uterino, cérvix uterina, mieloma múltiplo, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, leucemia linfocítica, leucemia linfóide crônica (CLL), leucemia mieloide, cavidade oral farínge, linfoma não-Hodgkin, melanoma, e adenoma viloso de cólon; inflamação associada a condições como síndrome do desconforto respiratório do adulto (agudo) (ARDS) ou síndromes de disfunção orgânica múltipla; lesão de reperfusão; glomerulonefrite aguda; artrite reativa; dermatoses com componentes inflamatórios agudos; meningite purulenta

aguda ou outros distúrbios inflamatórios do sistema nervoso central como acidente vascular cerebral; lesão térmica; doença inflamatória do intestino; síndromes associadas à transfusão de granulócitos; ou toxicidade induzida por citocina.

27. USO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para tratamento de artrite reumatoide.

28. USO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico.

29. USO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para tratamento de esclerose múltipla.

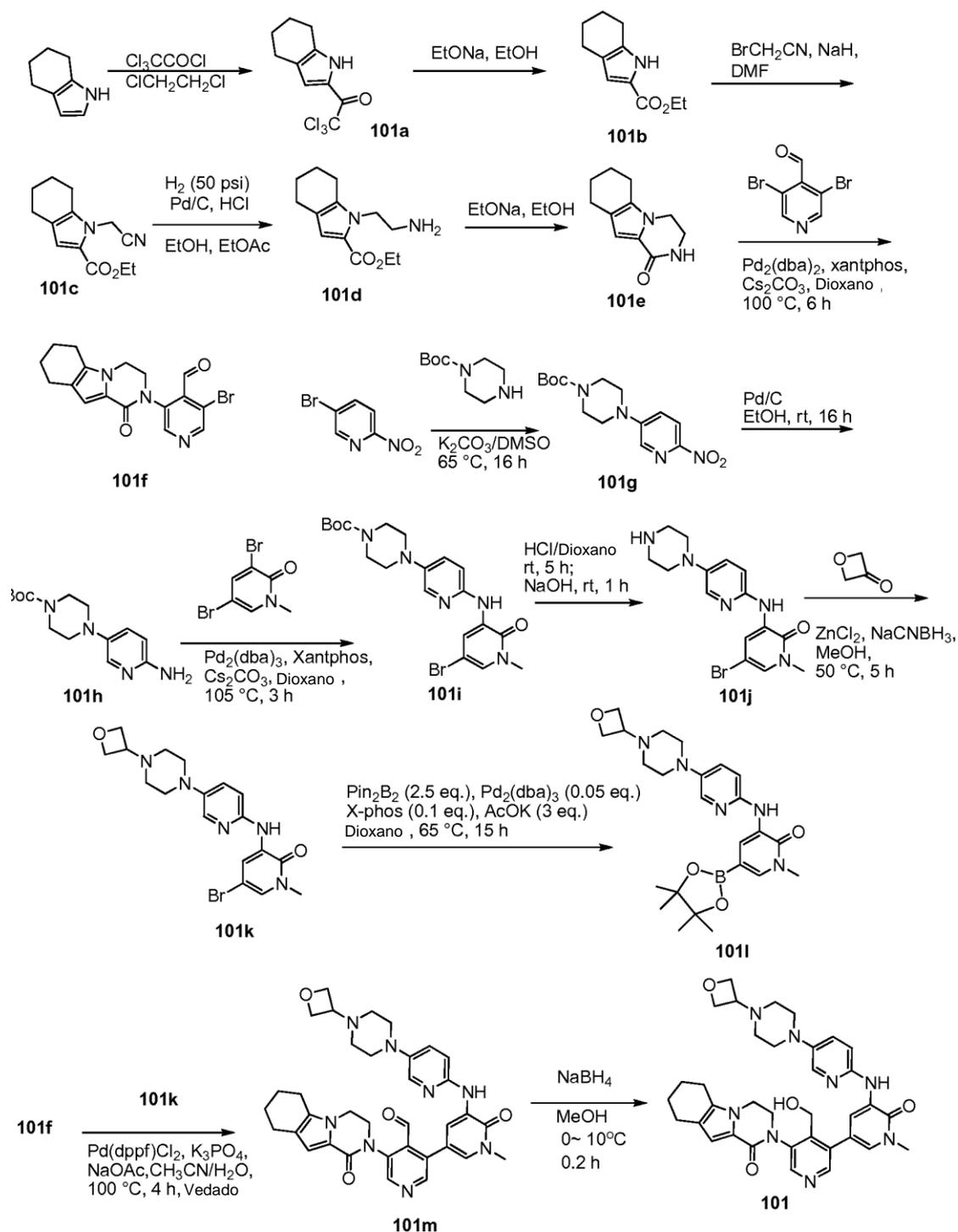
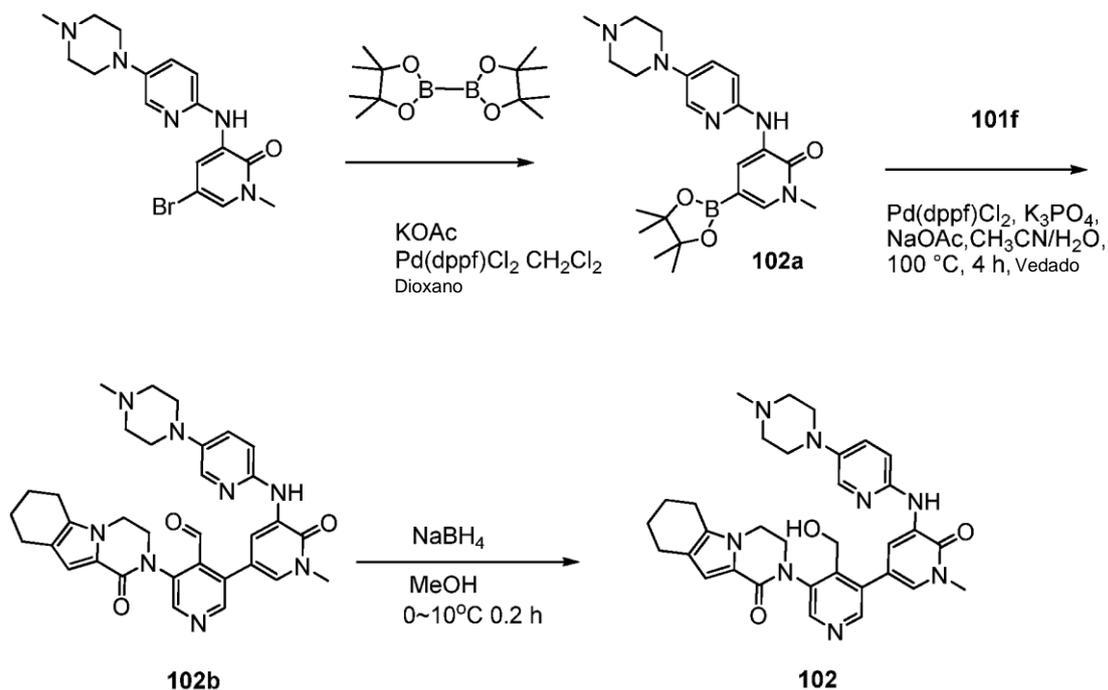
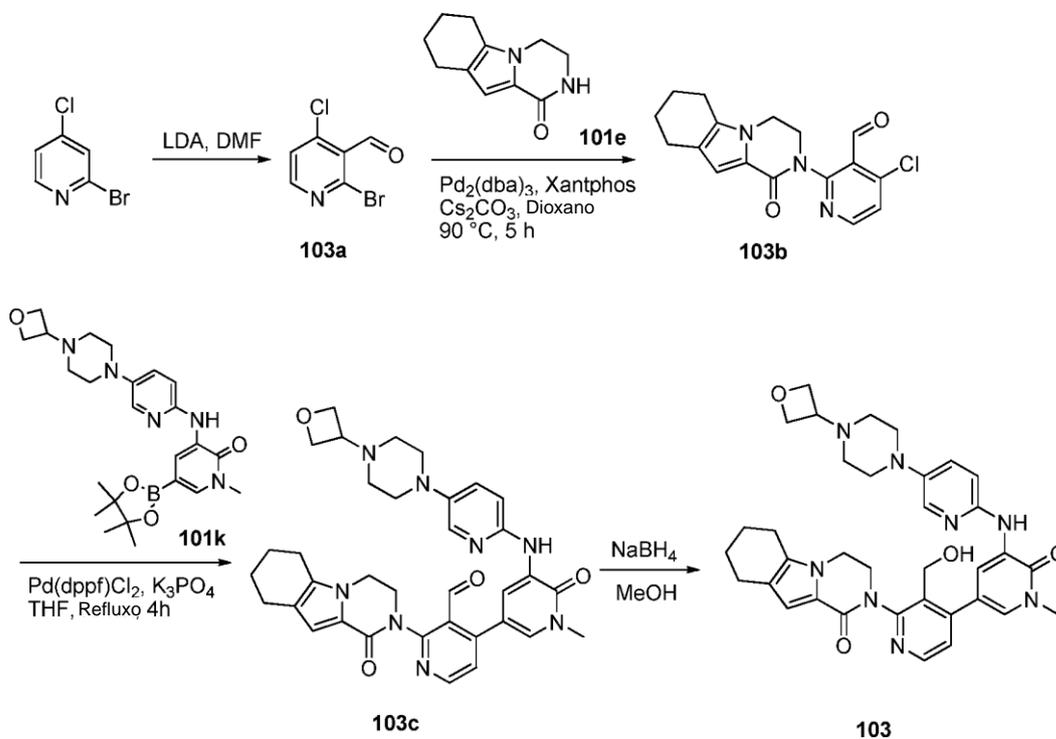


Fig. 1

**Fig. 2****Fig. 3**

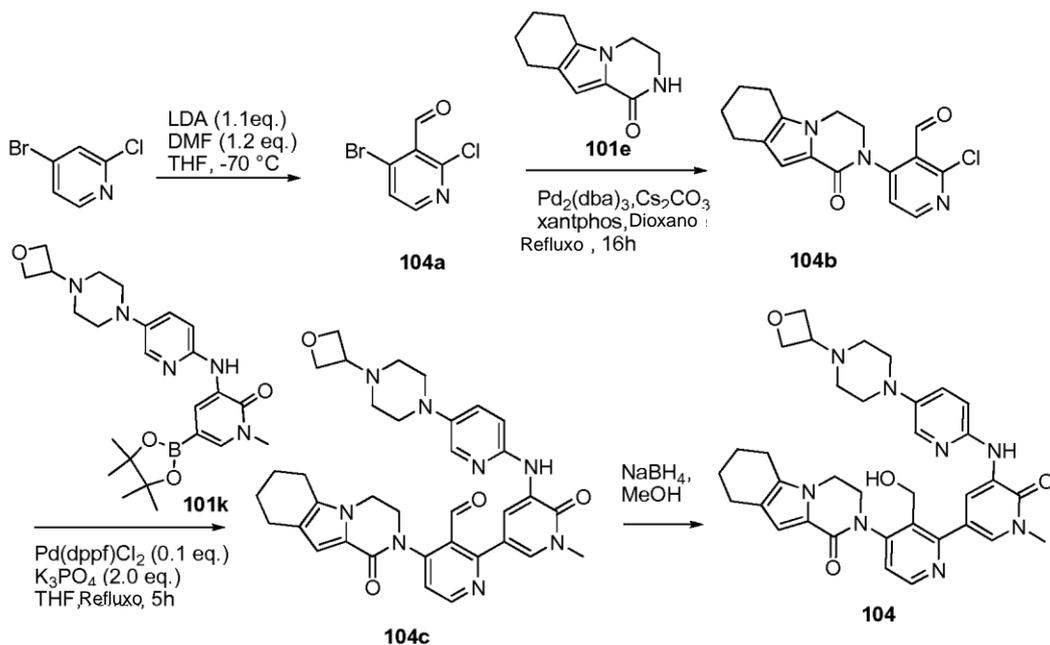


Fig. 4

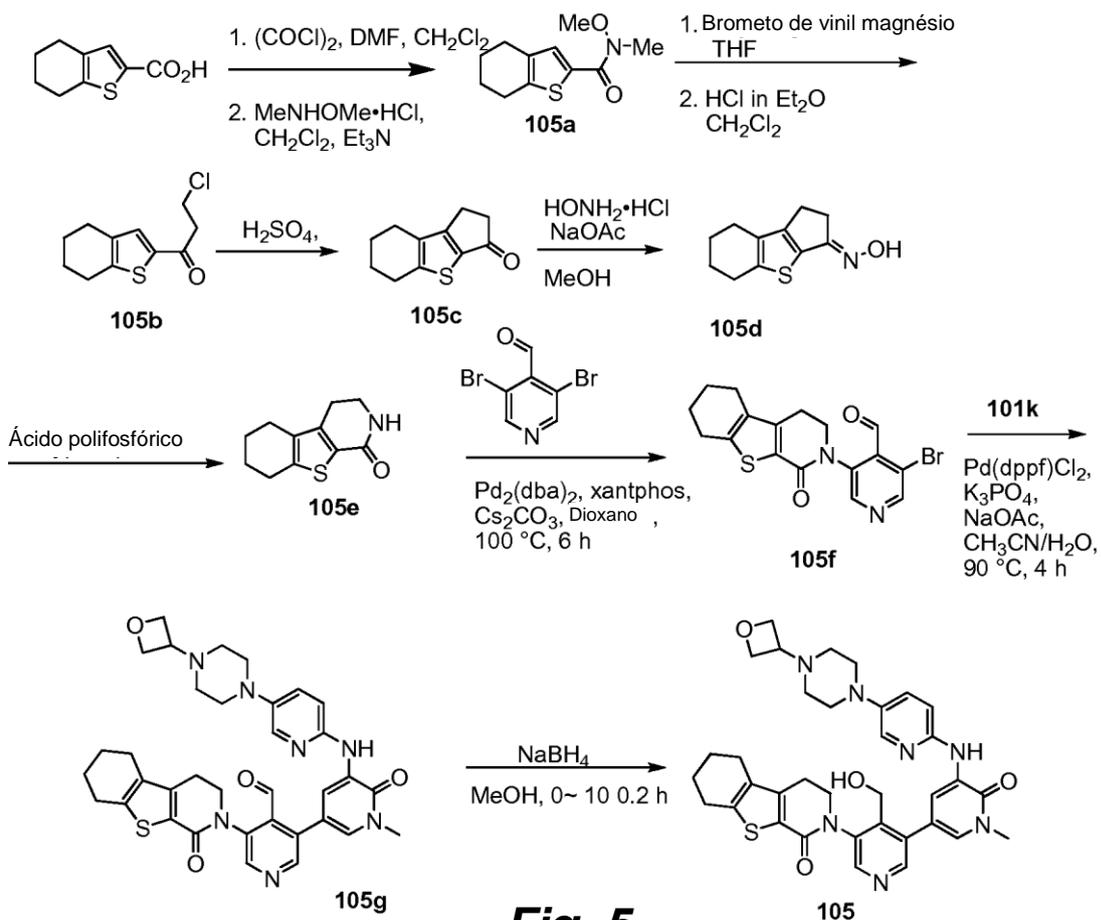


Fig. 5

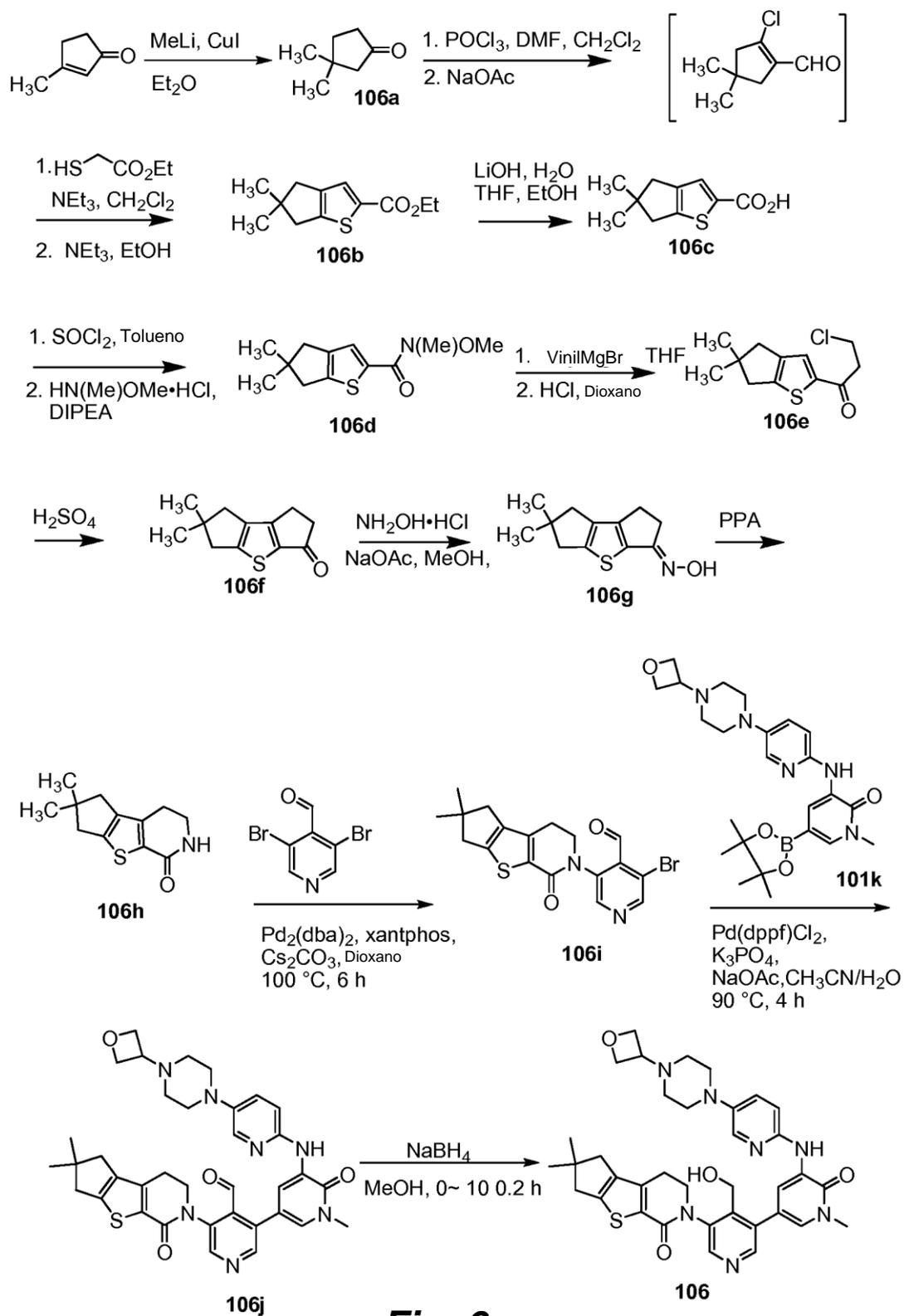


Fig. 6

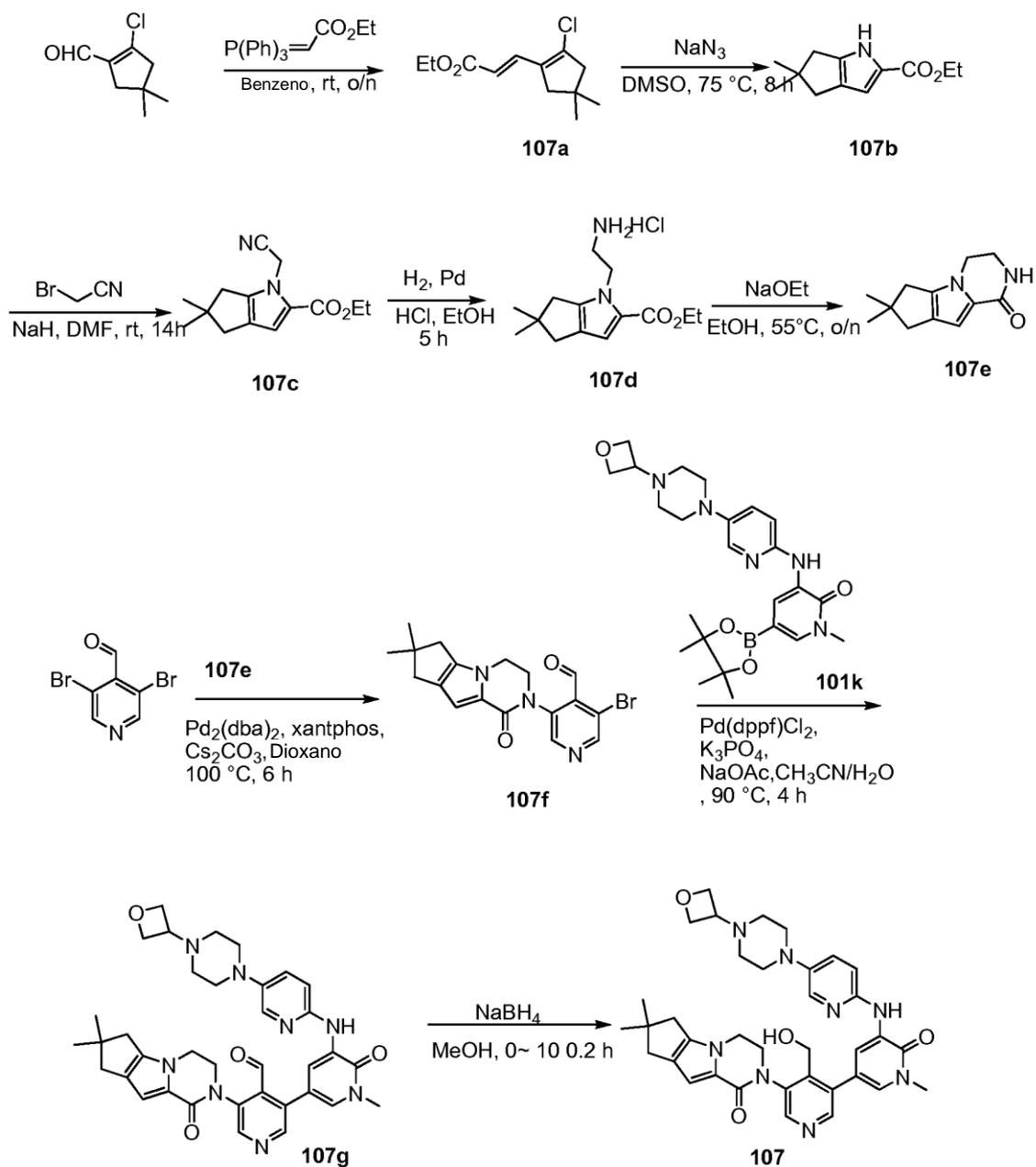
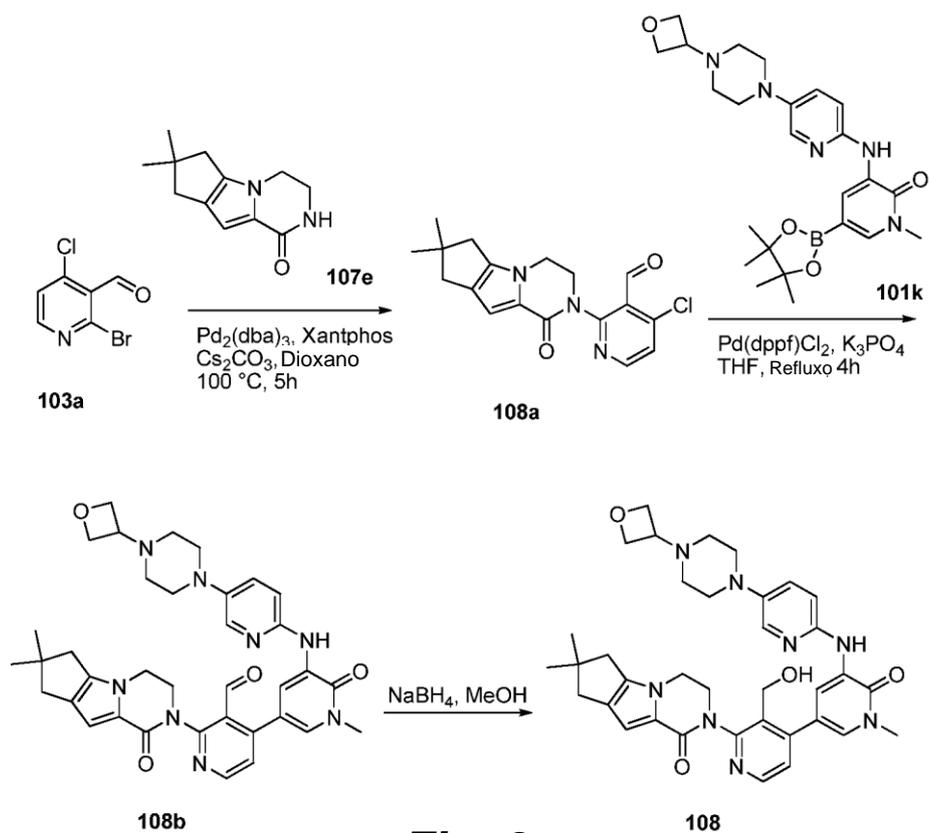
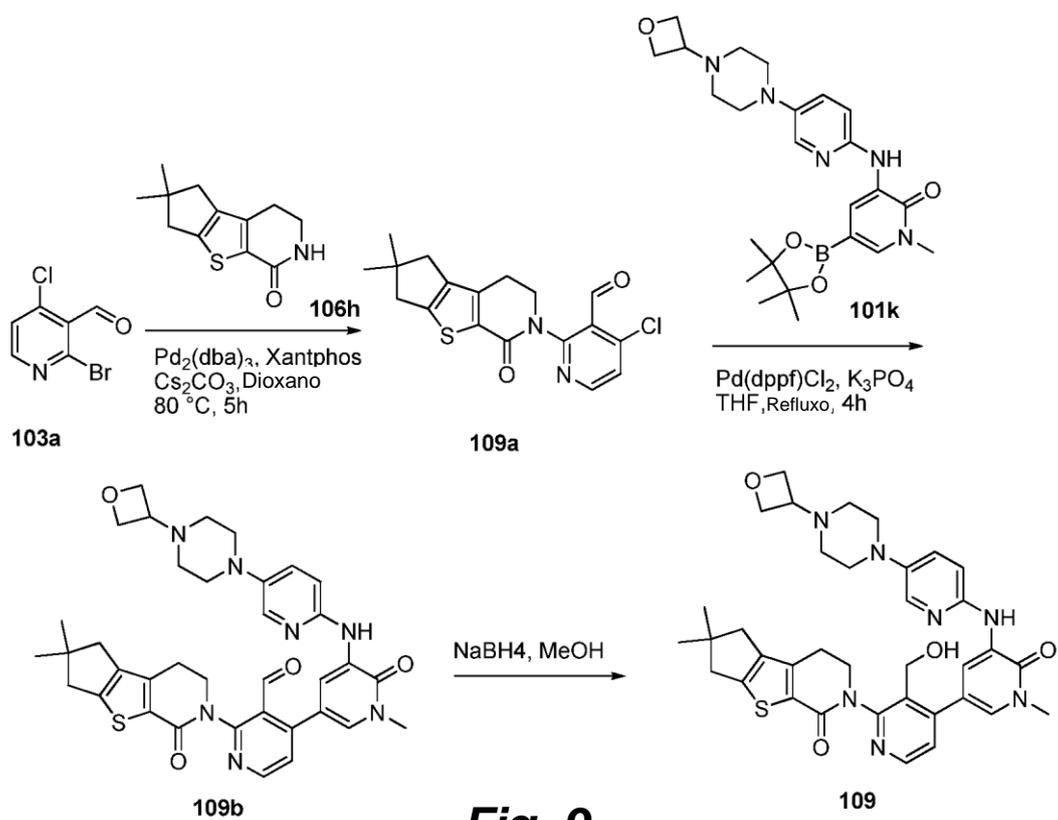


Fig. 7

**Fig. 8****Fig. 9**

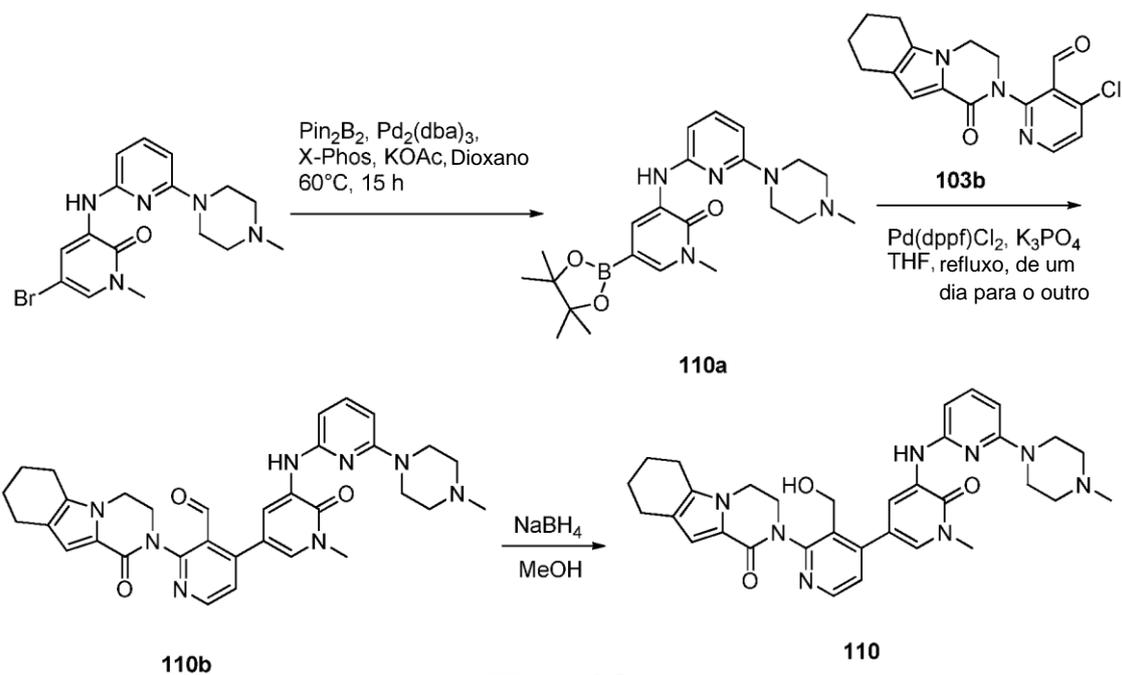


Fig. 10

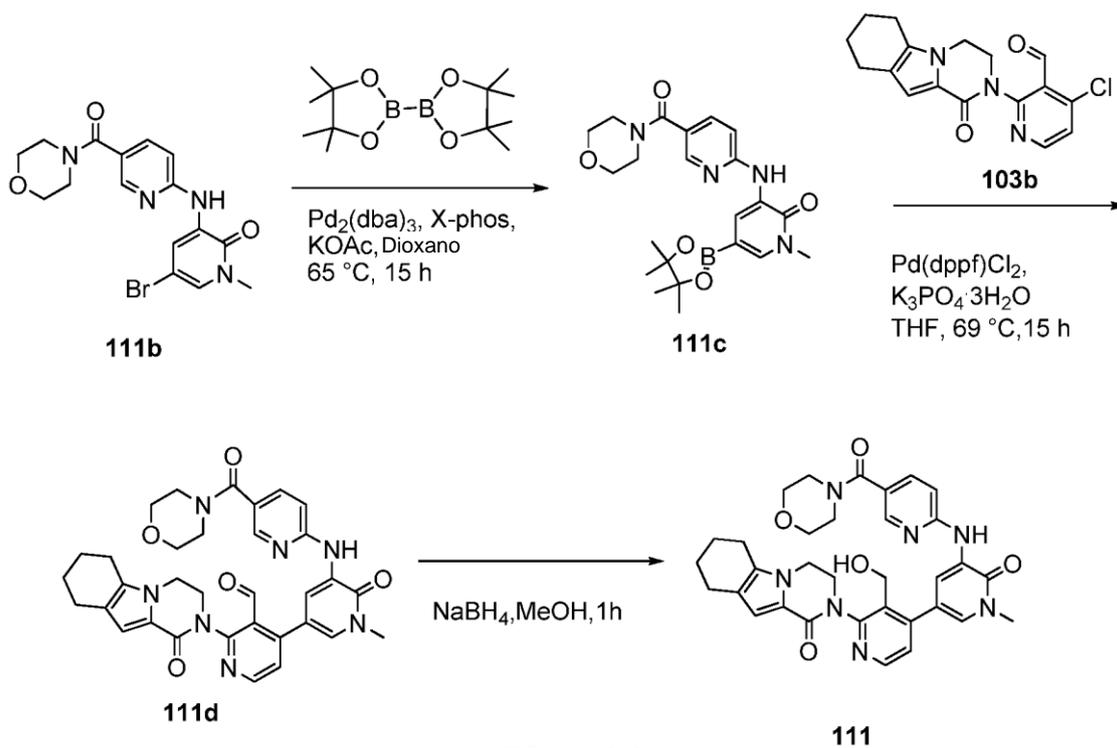
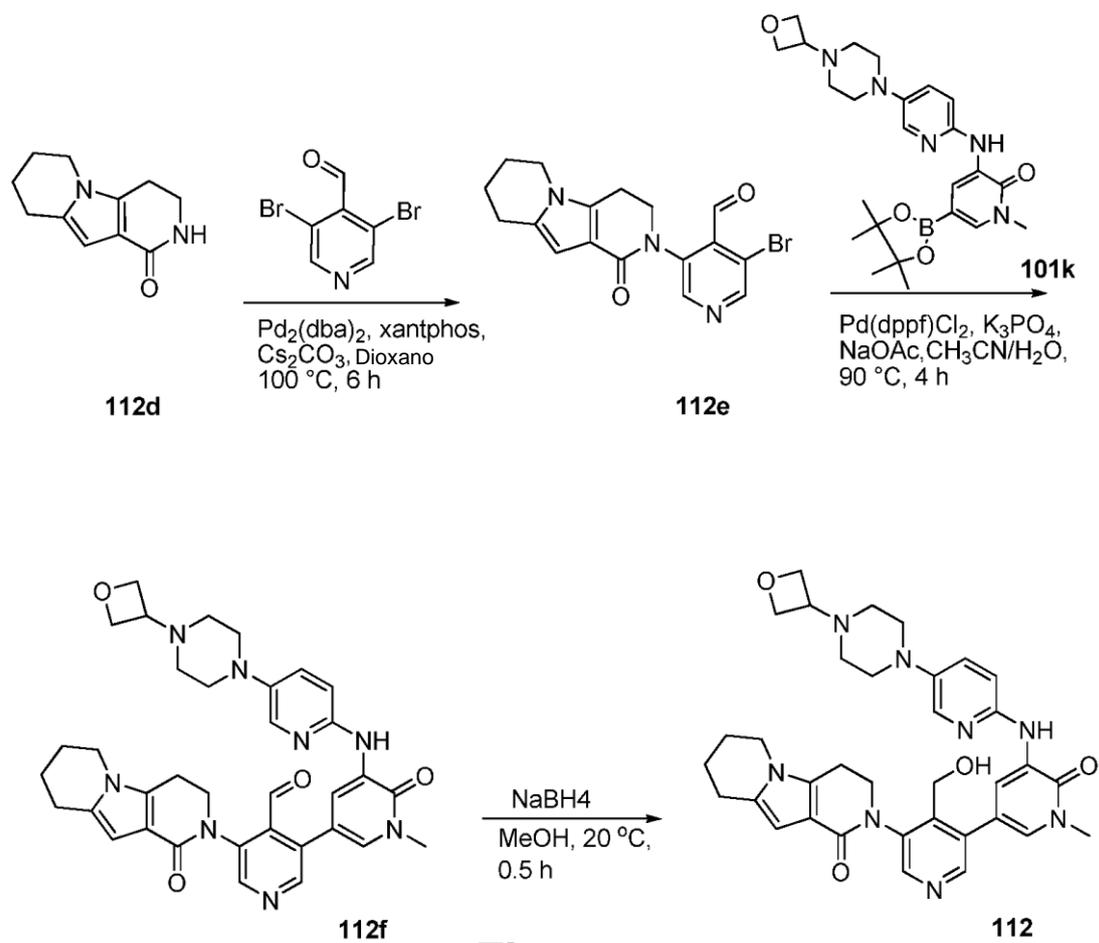
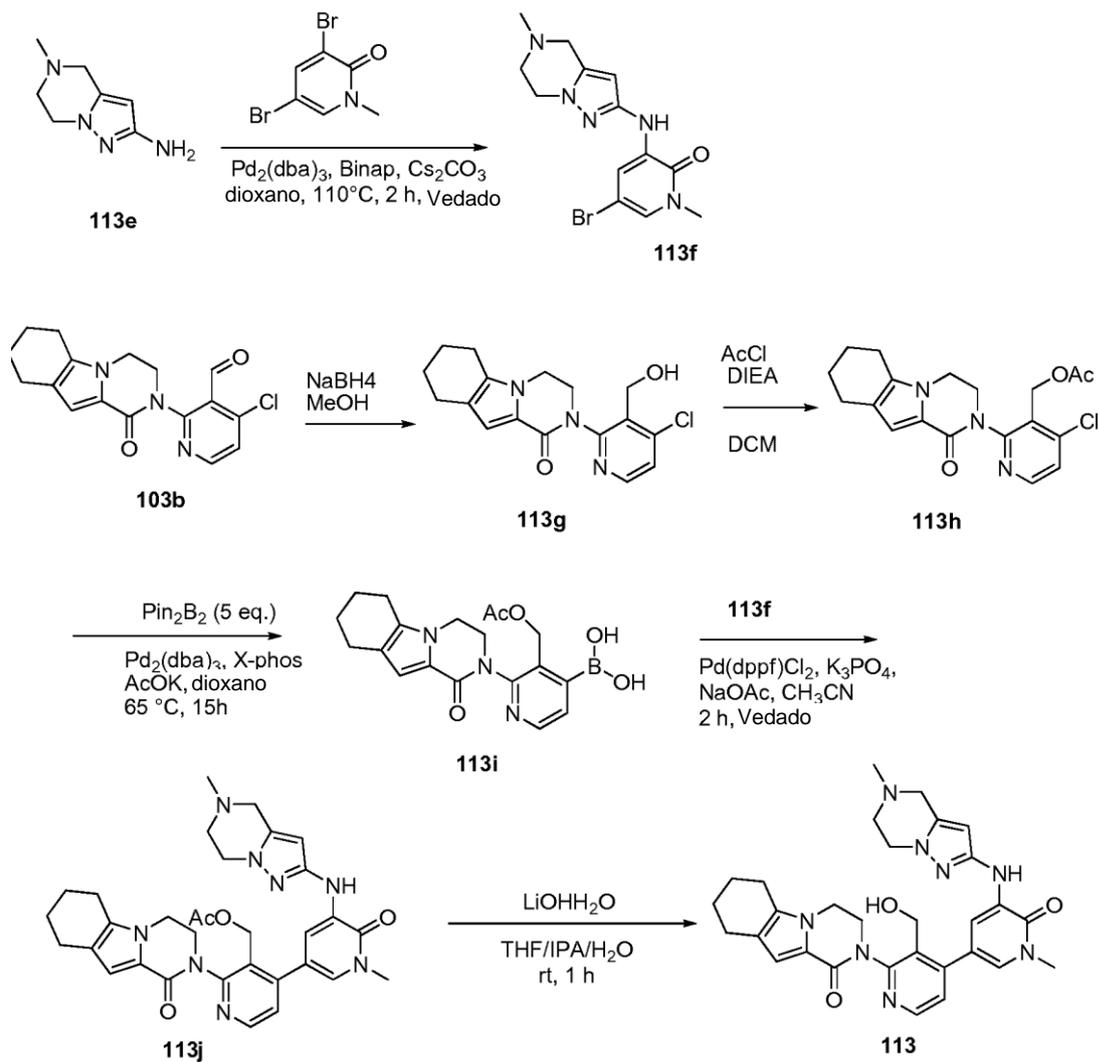
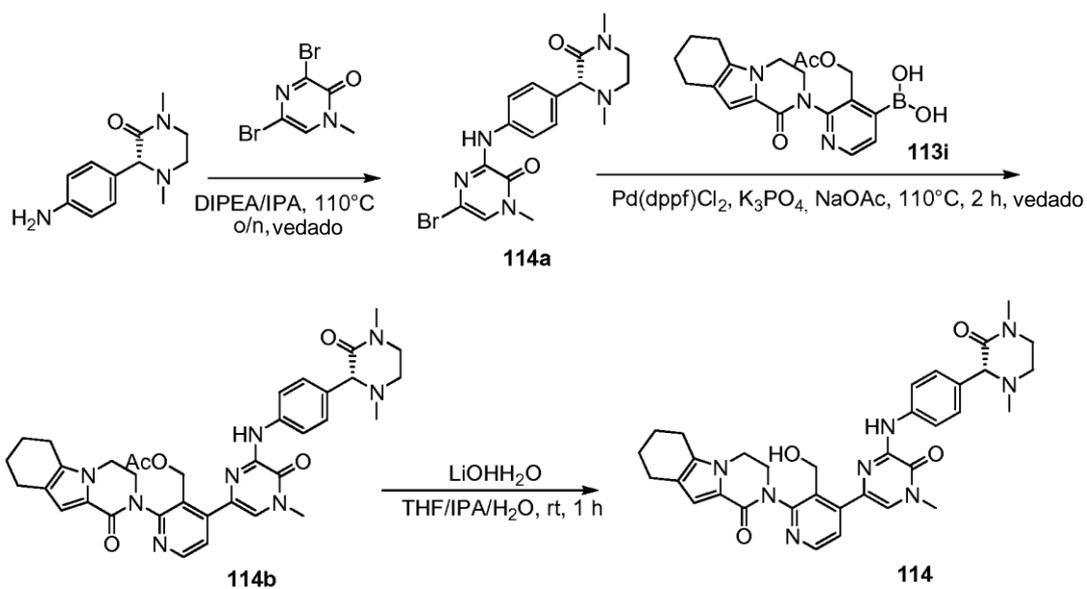
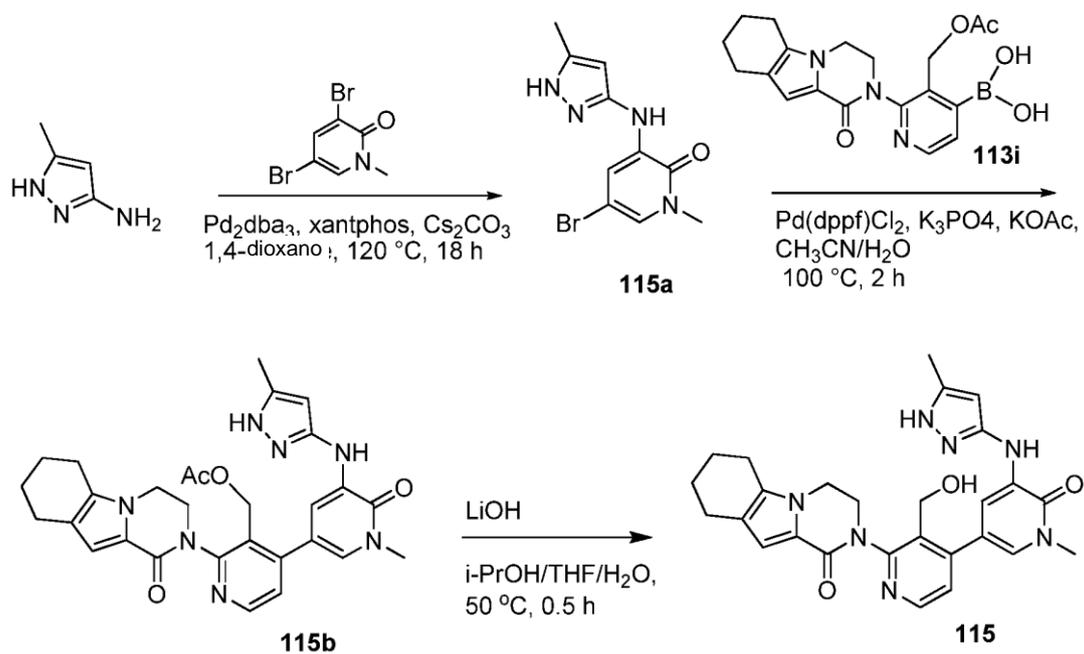
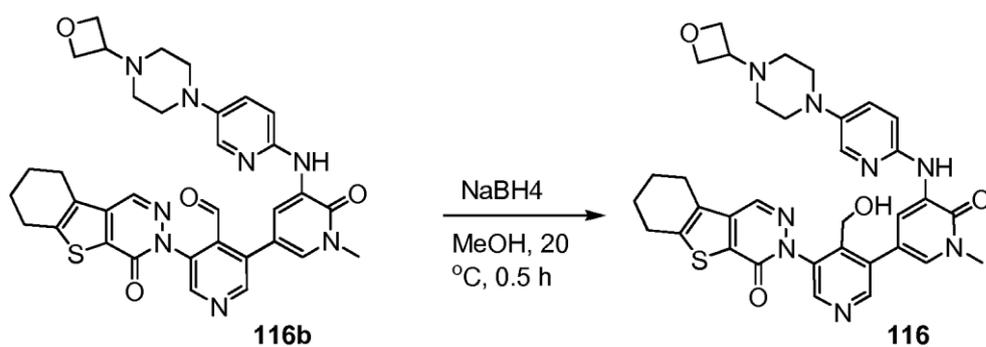
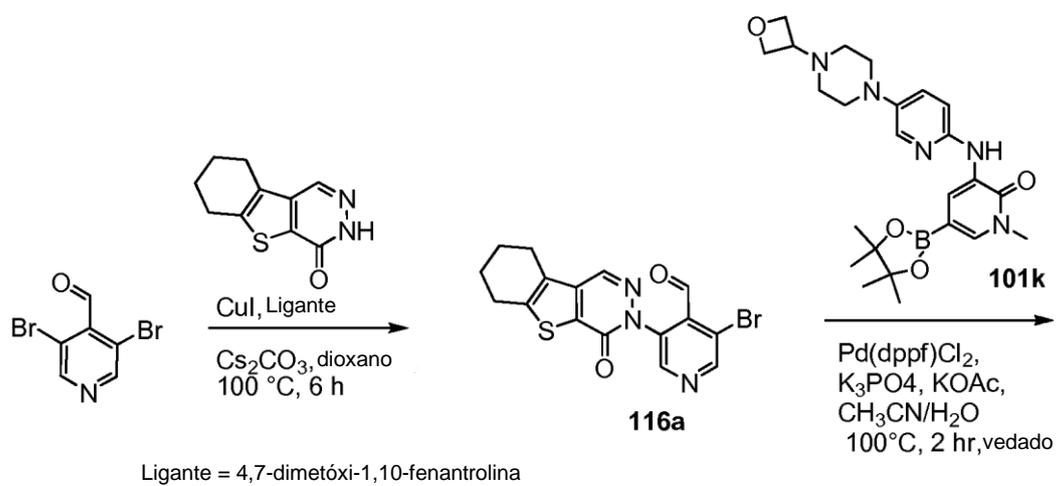


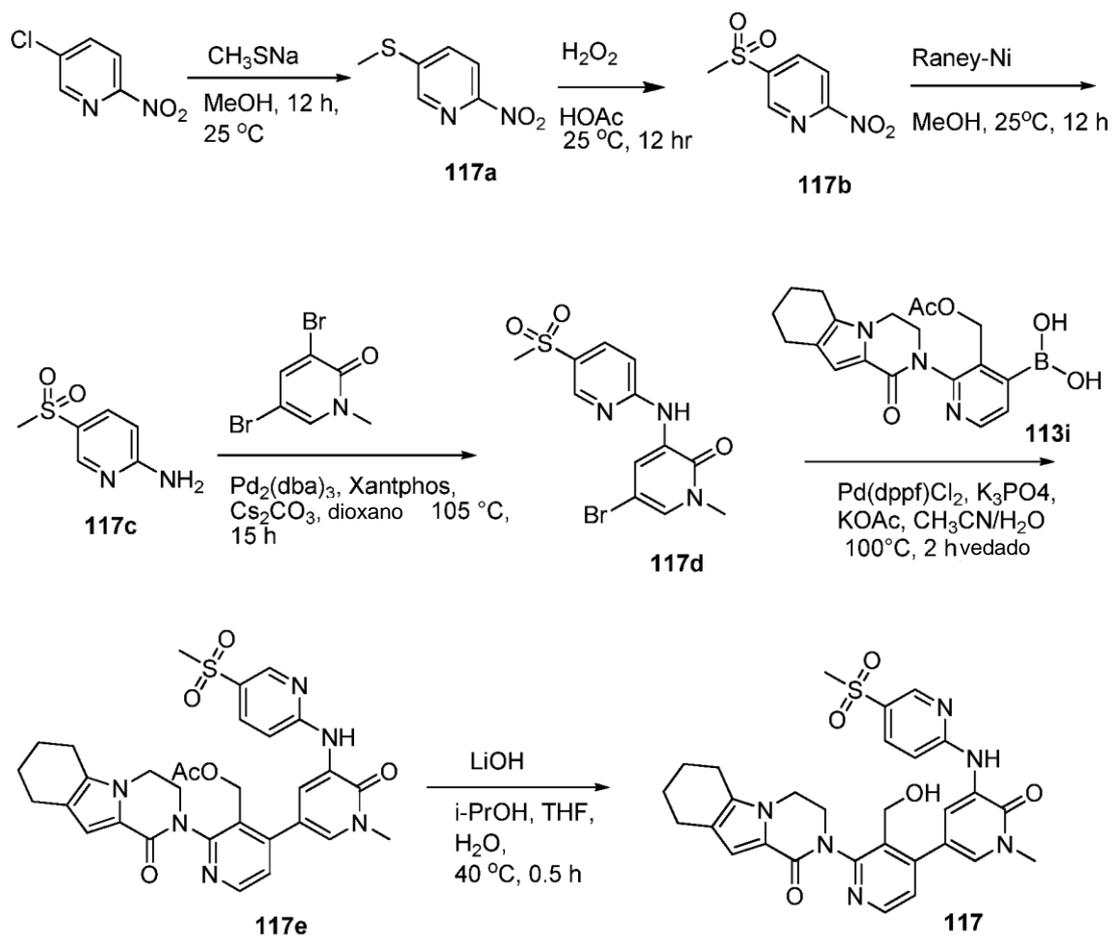
Fig. 11

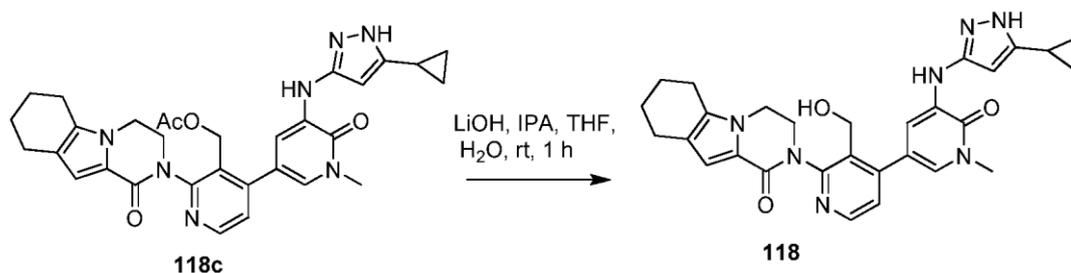
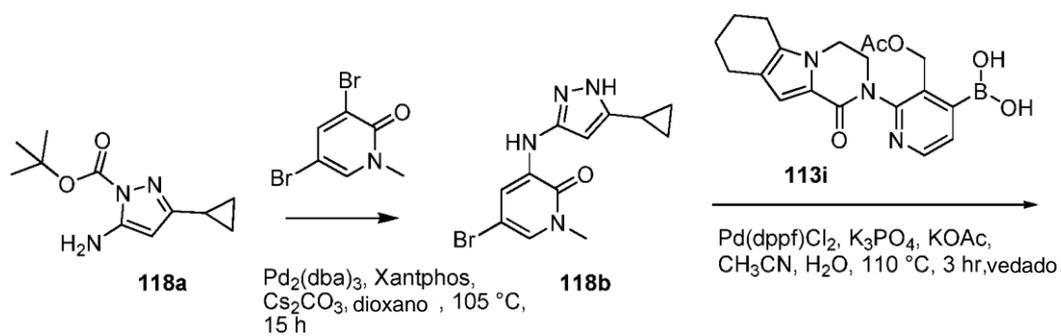
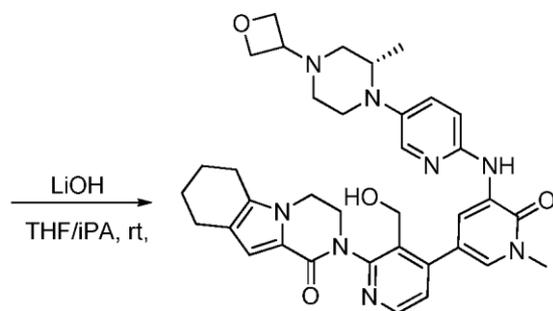
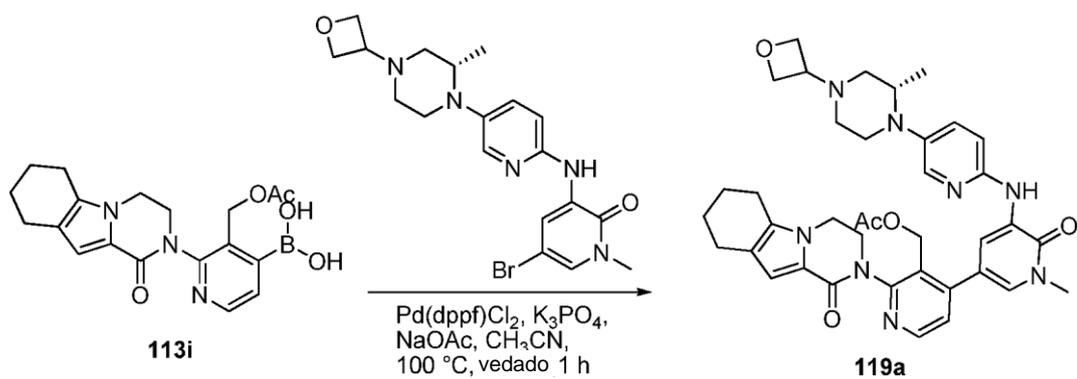
**Fig. 12**

**Fig. 13**

**Fig. 14****Fig. 15**

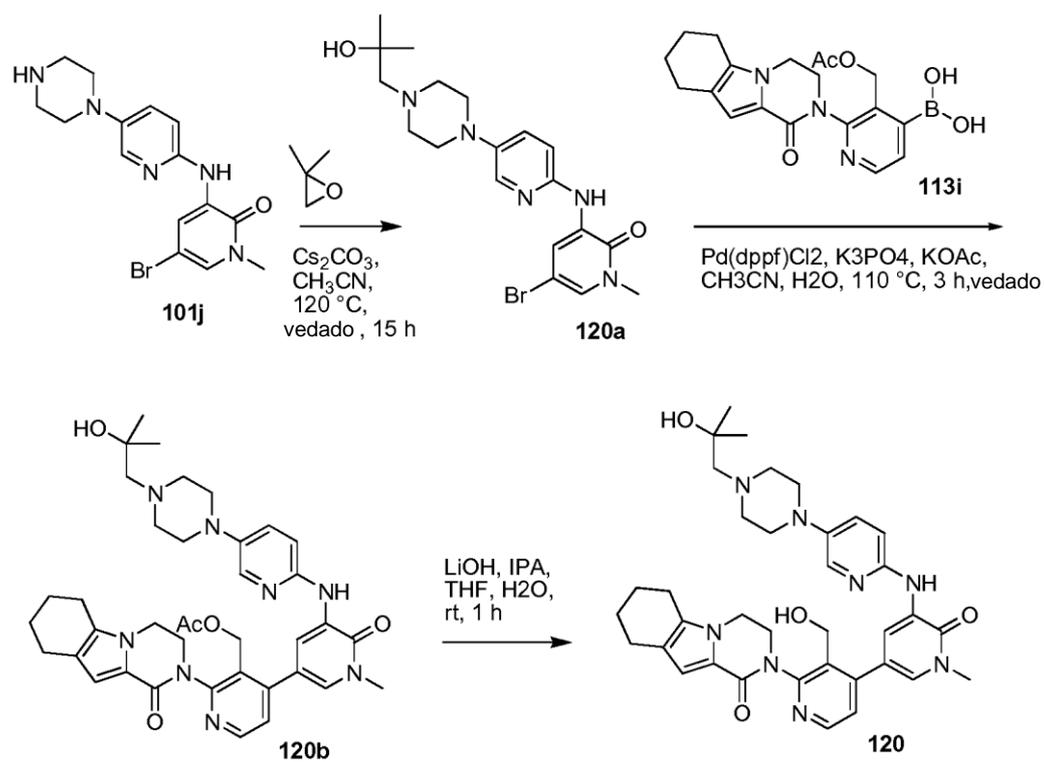
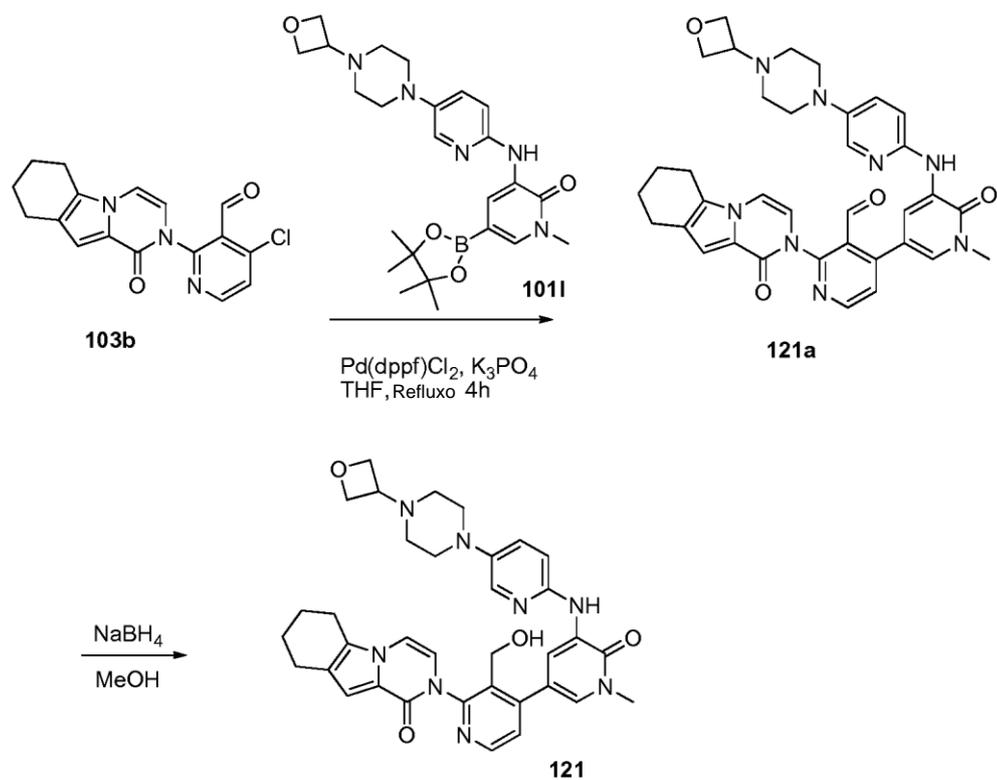
**Fig. 16**

**Fig. 17**

**Fig. 18**

119

Fig. 19

**Fig. 20****Fig. 21**

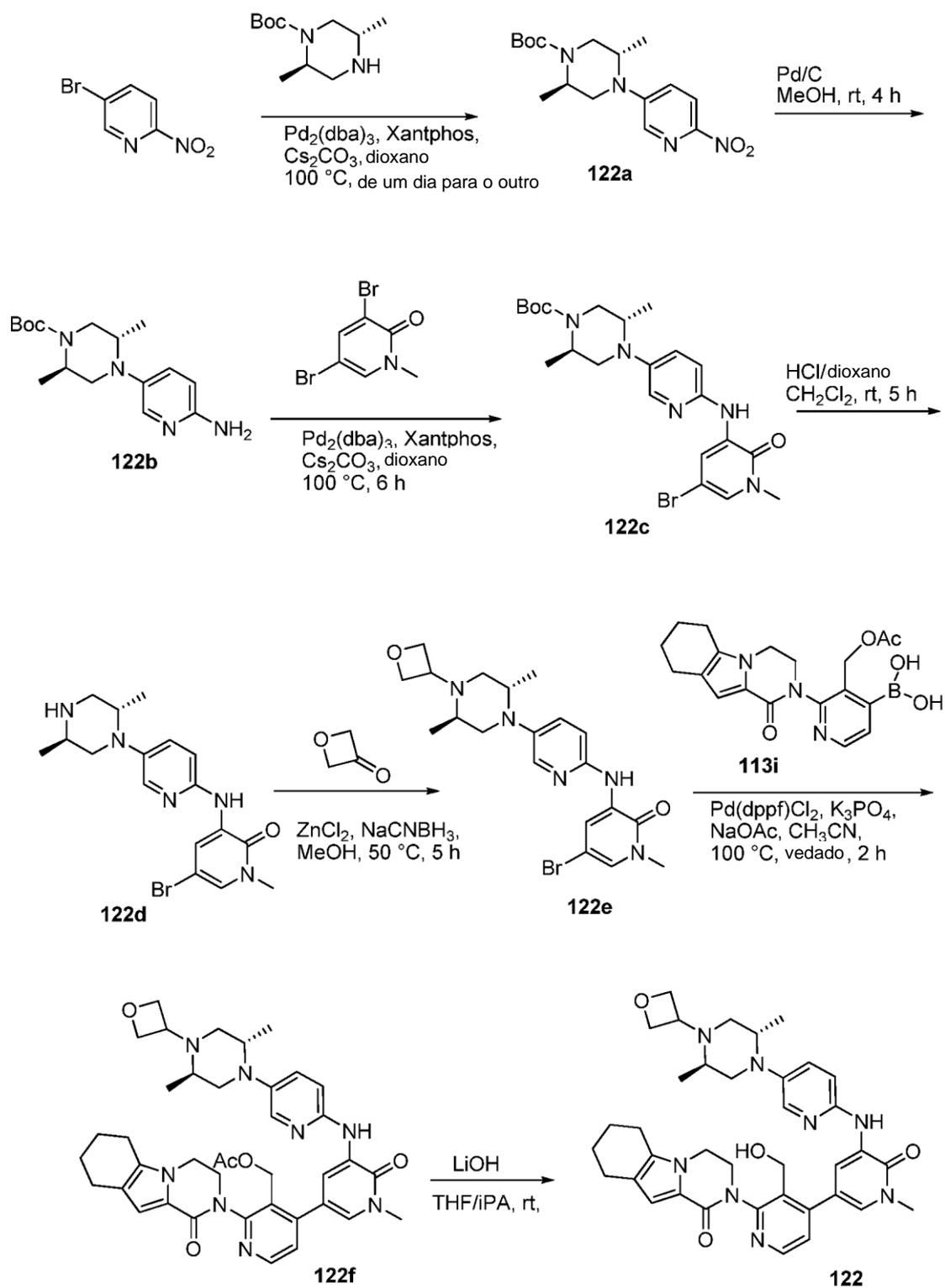
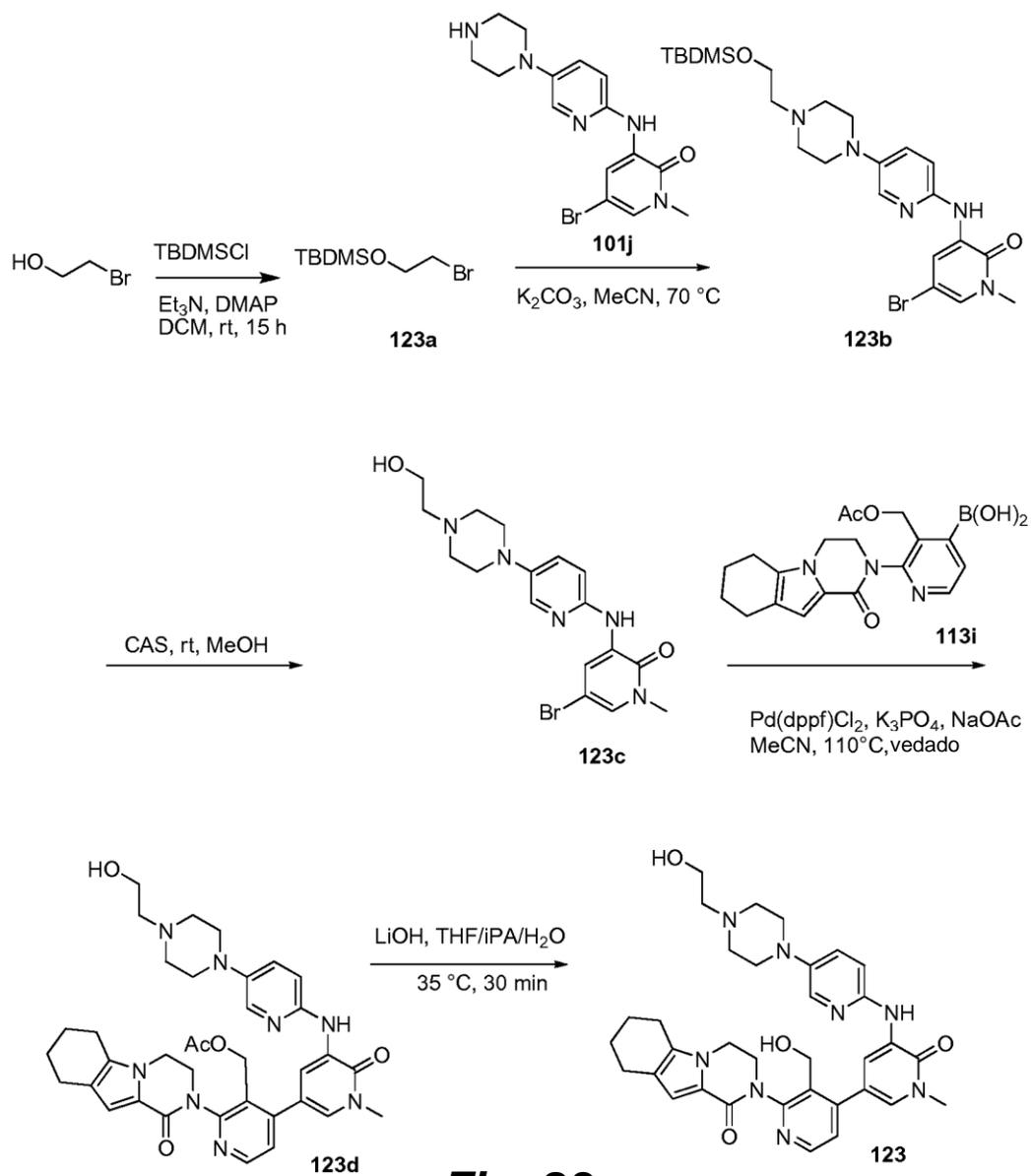
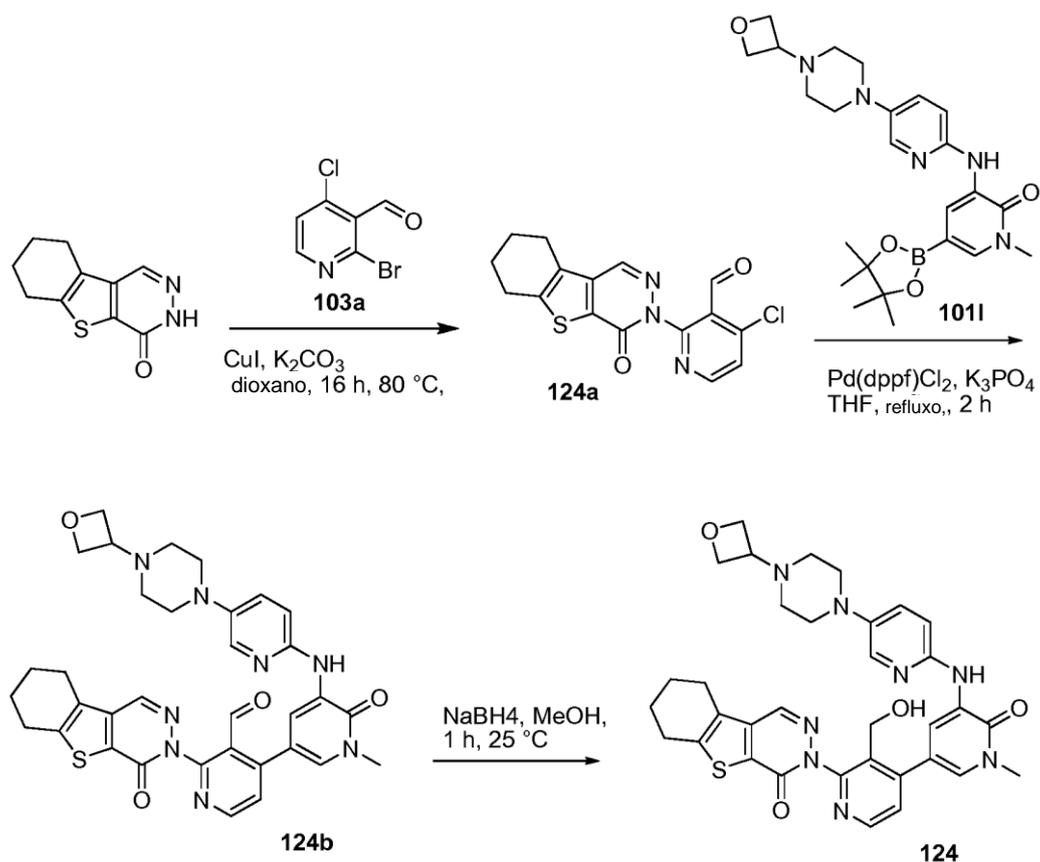
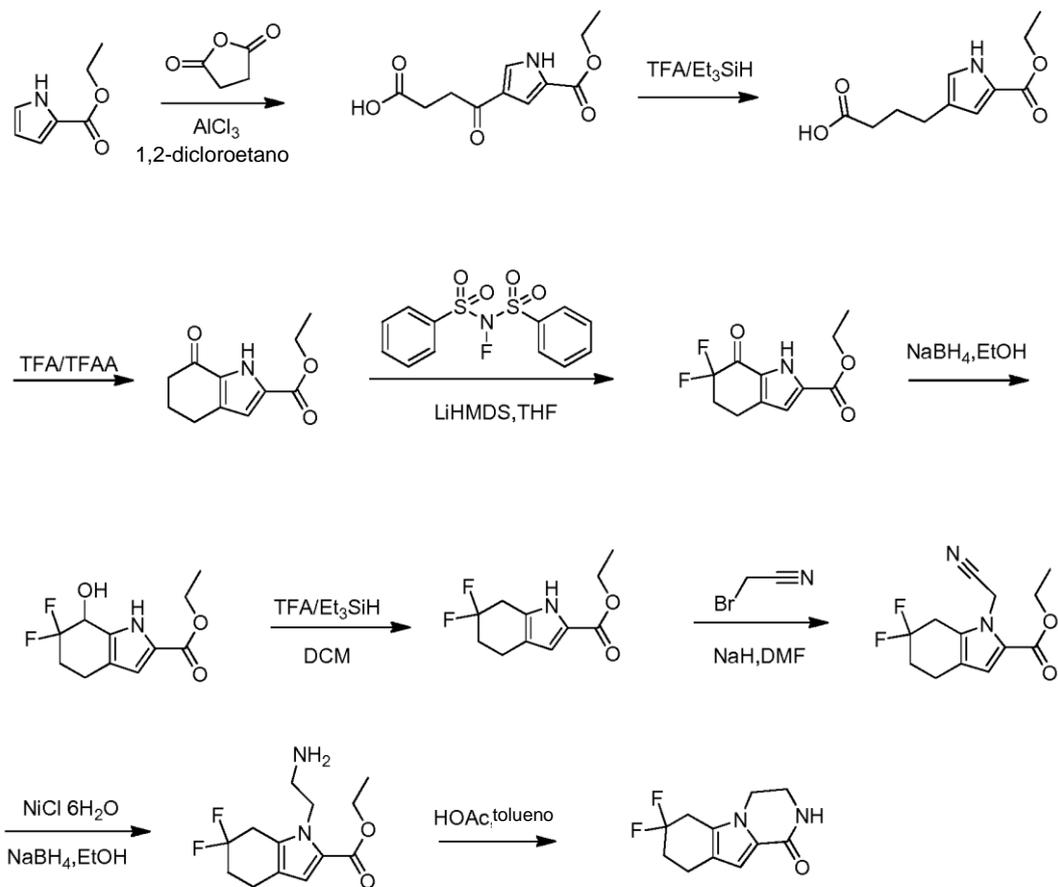
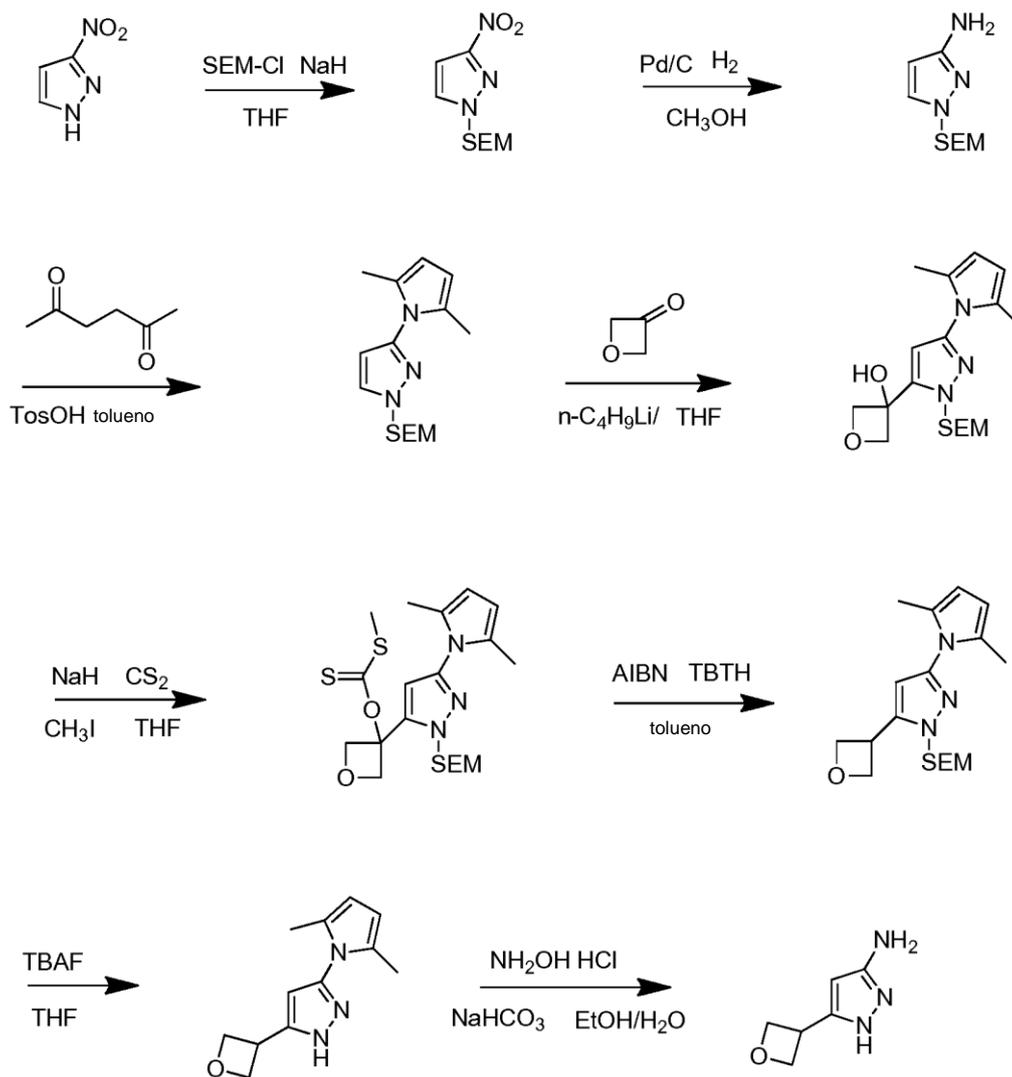


Fig. 22

**Fig. 23**

**Fig. 24**

**Fig. 25**

**Fig. 26**