

(11) Número de Publicação: **PT 2473510 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/14 (2014.01) **A61K 31/437** (2014.01)
A61P 35/00 (2014.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.09.02	(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD PRINCETON, NJ 08543 US
(30) Prioridade(s): 2009.09.03 US 239501 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.07.11	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.07.23 191/2014	(72) Inventor(es): ASHOK V. PURANDARE US JAMES W. GREBINSKI US AMY HART US JENNIFER INGHIRM US GRETCHEN SCHROEDER US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

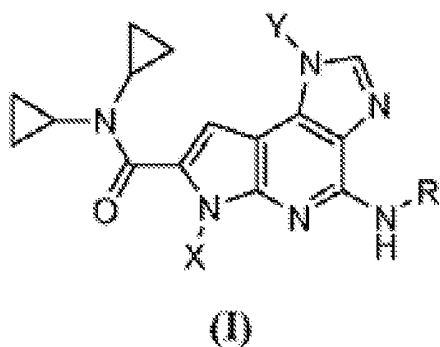
(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE JAK2 E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS E CANCRO**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO PROPORCIONA COMPOSTOS DA FÓRMULA I E SEUS SAIS ACEITÁVEIS EM TERMOS FARMACÊUTICOS. OS COMPOSTOS DA FÓRMULA I INIBEM A ACTIVIDADE TIROSINACINASE DE JAK2, TORNANDO-SE ASSIM ÚTEIS COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS PARA O TRATAMENTO DE CANCRO E DE OUTRAS DOENÇAS.

RESUMO**"INIBIDORES DE JAK2 E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS E CANCRO"**

O presente invento proporciona compostos da fórmula I e seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos. Os compostos da fórmula I inibem a actividade tirosina-cinase de JAK2, tornando-se assim úteis como agentes antiproliferativos para o tratamento de cancro e de outras doenças.



DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DE JAK2 E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS E CANCRO"

CAMPO DO INVENTO

Este invento está relacionado com novos compostos que são úteis como agentes anticancro/antiproliferativos. Este invento também está relacionado com um método de utilização dos compostos no tratamento de doenças proliferativas, tais como cancro, e com composições farmacêuticas contendo os compostos.

FUNDAMENTO DO INVENTO

Os esforços para identificar novas abordagens terapêuticas para a doença mieloproliferativa *Ph(-)* foram impulsionados pelas observações da activação constitutiva da via de sinalização JAK-Stat nos doentes MPD. Em particular, foi observada uma mutação simples de valina para fenilalanina no resíduo 617 em JAK2 (JAK2-V617F) na maioria dos doentes PV (95%), ET (50-60%) e PMF (50-60%) (Tabela 2, Kralovics *et al.*, 2005; Baxter *et al.*, 2005; Tefferi *et al.*, 2005). A mutação V617F situa-se na região do gene JAK2 codificadora do domínio de pseudocinase que se pensa funcionar como um domínio auto-inibidor para regular

a actividade tirosina-cinase de JAK2. Foram igualmente observadas mutações no exão 12 de JAK2 que também resultam na actividade constitutiva da cinase JAK2 com uma frequência inferior (<5% em PV e ET) e são mutuamente exclusivas com as mutações JAK2V617F (Pardanari *et al.*, 2007; Scott *et al.*, 2007). JAK2 é um membro de uma família de tirosina-cinases não receptores que também inclui JAK1, Tyk2 e JAK3 e funcionam como mediadores da sinalização do receptor de citocinas (para revisão ver Murray, 2007). Quando da ligação de citocinas ao seu receptor cognato, os membros da família JAK ligados a receptores são activados e fosforilam STAT, um factor de transcrição latente, o qual quando da fosforilação mediada por JAK sofre dimerização e translocação para o núcleo para regular a expressão génica. Os estudos genéticos e bioquímicos estabeleceram combinações distintas do envolvimento de um membro da família JAK com um receptor de citocinas individual. Por exemplo, o envolvimento do receptor de eritropoietina (EPO), trombopoietina (TPO) e factor estimulador das colónicas de granulócitos (GM-CSF) resulta na activação predominante de JAK2 para mediar a sinalização a jusante. Consistente com a fisiopatologia de MPD associada à mutação JAK2-V617F, estas citocinas promovem a diferenciação e expansão dos tipos celulares subjacentes a PV, ET e PMF, respectivamente. Ao contrário de outros eventos de activação genéticos, a expressão de JAK2-V617F não é suficiente para promover a transformação nos sistemas de modelos baseados em células e foi demonstrado que requerem a co-expressão dos receptores de citocinas tipo I, salientando

uma importante codependência funcional da interacção JAK-receptor de citocinas (Lu *et al.*, 2005). É interessante que foram identificadas mutações activadoras do receptor TPO (MPL, substituição de triptofano por leucina no resíduo 515) nos doentes MPD possuidores de PMF e ET negativos para JAK2-V617F (5% e 1%, respectivamente) resultando na activação constitutiva de JAK2-STAT (Pikman *et al.*, 2006). Estas observações indicam que em MPD, a transdução de sinal JAK-Stat pode ser activada através da mutação em múltiplos pontos da via numa forma mutuamente exclusiva e sugere a possível presença de mutações adicionais na via em MPD negativo para JAK2-V617F e MPL-W515L.

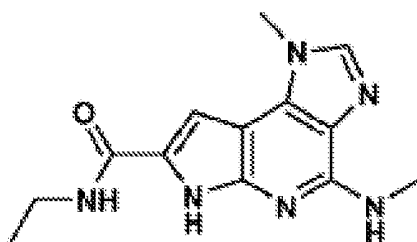
Uma validação importante da sinalização JAK2 como um motor de MPD *Ph(-)* surgiu dos modelos de roedores em que a sinalização do mutante JAK2-V617F foi reconstituída no compartimento de células hematopoiéticas estaminais. Vários laboratórios demonstraram que a transdução viral de JAK2-V617F na medula óssea de murganho e subsequente re-implantação no murganho recipiente reconstituiu vários aspectos de MPD humana (Wernig *et al.* 2006, Lacout *et al.*, 2006, Bumm *et al.*, 2006, Zaeleskas *et al.*, 2006). Estas características incluíram hematócrito elevado, esplenomegalia de hematopoiese extramedular, granulocitose e fibrose da medula óssea, todas elas também manifestadas em policitemia vera. É interessante que, ao contrário da condição humana, não se observou trombocitose nestes modelos murinos e foi sugerido ser atribuível a eventos genéticos secundários que contribuem para a expansão das

plaquetas (Wernig et al., 2006). A reconstituição semelhante da mutação do receptor TPO (MPL-W515L) na medula óssea de roedor resultou numa doença mieloproliferativa com um estabelecimento mais rápido que nos animais JAK2-V617F remanescente de mielofribose primária incluindo esplenomegalia, hepatomegalia e fibrose reticulina da medula óssea (Pikman et al., 2006). Igualmente, ao contrário do modelo JAK2-V617F, os murganhos que expressavam MPL-W515L apresentaram trombocitose dramática, talvez indicando uma função mais dominante da activação do receptor, comparativamente com JAK2-V617F, na expansão desta linhagem. No entanto, estas observações colectivamente sublinham o papel de MPL-W515L e JAK2-V617F como mutações motoras subjacentes à progressão de MPD humana.

Uma questão chave para a base genética de MPD é o papel de eventos genéticos adicionais para além de JAK2 e MPL que contribuem para a progressão da doença. Várias linhas de evidência sugerem alterações genéticas adicionais na progressão da doença MPD. De facto a recombinação mitótica ocorre frequentemente em doentes MPD para gerar dois alelos JAK2-V617F indicando uma selecção de clones celulares homozigóticos para a cinase mutada (Levine et al., 2005). Neste contexto será importante desenvolver animais com JAK2-V617F condicional e determinar as consequências fenotípicas da carga JAK2-V617F homozigótica versus heterozigótica. Ainda, existe evidência de um alelo hereditário germinativo que precede e predispõe os doentes para adquirirem JAK2-V617F (Goerttler et al., 2005; Levine

et al., 2006) assim como perda da região cromossómica 20q nalguns doentes MPD. Apesar de se observar AML clínica em níveis moderados na conversão de MPD e translocações cromossómicas activadoras de JAK em leucemia, os dados epidemiológicos sugerem ser questionável que JAK2-V617F seja um motor genético neste contexto, sugerindo a necessidade de alterações genéticas adicionais para a transformação leucémica total (Theocharides *et al.*, 2007). Não obstante estas observações, a inibição de JAK2 com pequenas moléculas inibitórias é suficiente para modular a progressão da doença em modelos animais pré-clínicos, sugerindo que a activação de JAK2 seja suficiente para manter MPD (Paradani *et al.*, 2007). Será importante identificar estas alterações genéticas adicionais e decifrar como estas alterações genéticas contribuem para a progressão da doença de PV, ET e PMF no contexto de JAK2-V617F e MPL-W515L. Será igualmente importante implementar abordagens para identificar se outros componentes da via JAK2 estão mutados nos doentes MPD não associados à aquisição das mutações JAK2-V617F, JAK2 exão 12 ou MPL-W515L.

A publicação de patente WO2006/122137 descreve compostos que são úteis como inibidores de IKK. O Exemplo N° A171 descreve o composto da fórmula

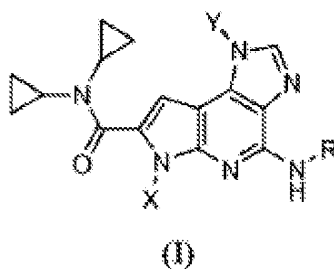


que se encontrou possuir actividade fraca contra JAK2 no ensaio aqui descrito abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento proporciona compostos da fórmula I, composições farmacêuticas que empregam tais compostos e métodos de utilização de tais compostos.

De acordo com o presente invento, são divulgados os compostos da fórmula I

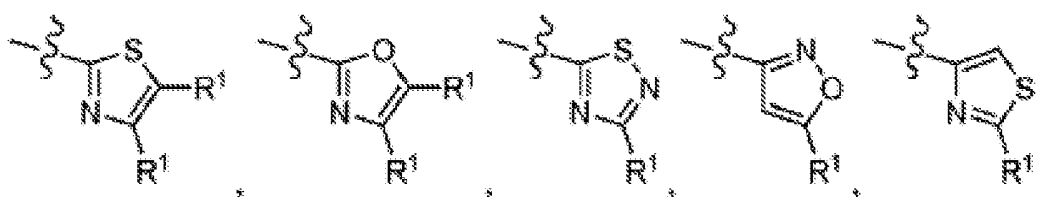


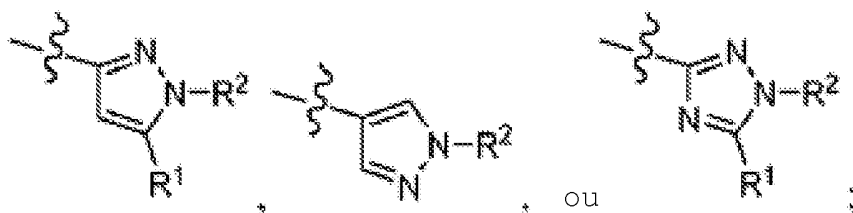
ou um estereoisómero, tautómero ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, em que:

Y é alquilo C₁₋₄;

X é alquilo C₁₋₄;

R é





qualquer um deles estando facultativamente fundido com um carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 componentes, tendo um heteroátomo seleccionado entre NR³ ou S, o referido carbociclo ou heterociclo fundido sendo facultativamente substituído com 0-3 R¹. R¹ é H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, NR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e, furanilo, tetra-hidropiranilo ou piridinilo;

R² está ausente, H, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, C(O)O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou tetra-hidropiranilo;

R³ está ausente, H, ou C(O)O-alquilo C₁₋₄;

R^a é H, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^e, C₃₋₆ cicloalquilo substituído com 0-3 R^e, tetra-hidropiranilo ou dioxotetra-hidrotiofenilo;

R^b é H ou alquilo C₁₋₆;

R^c é H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄ ou morfolinilo ou piperazinilo, qualquer um deles sendo facultativamente substituídos com 0-1 alquilo C₁₋₄;

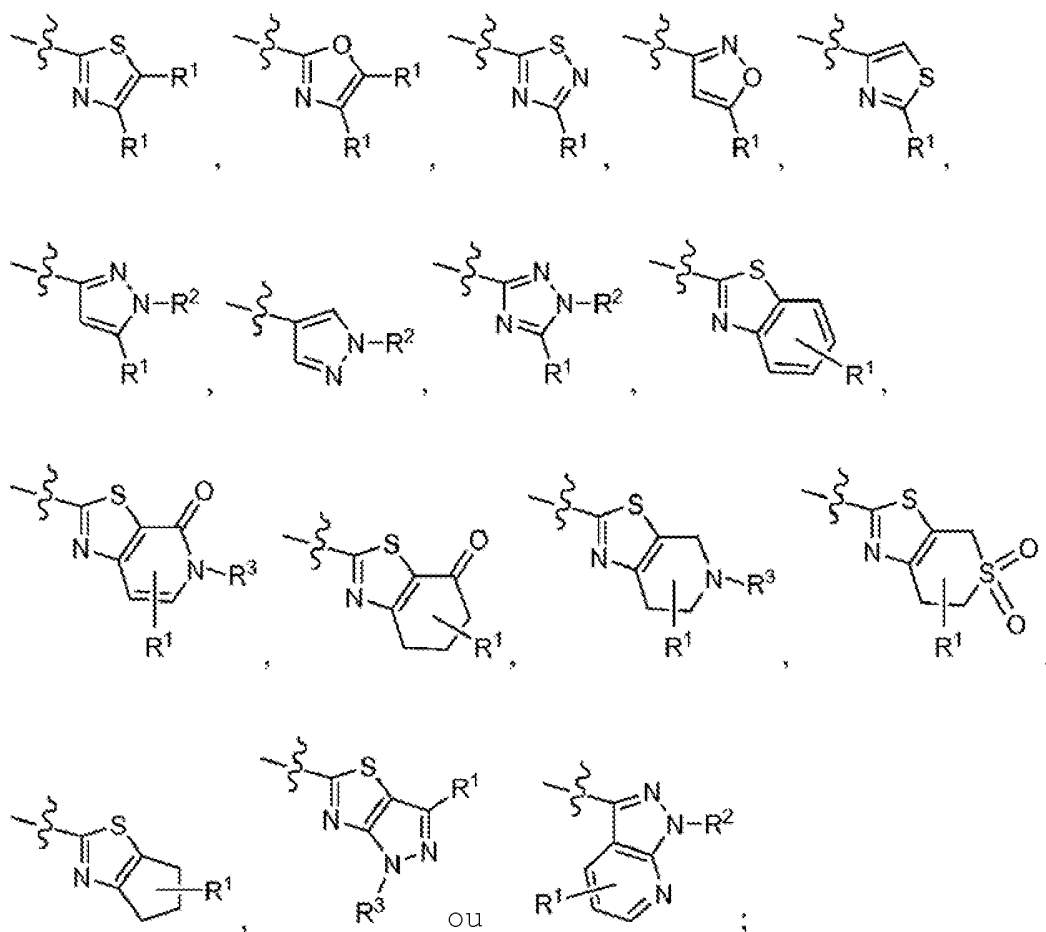
R^d é alquilo C₁₋₆ ou azeridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxidotio-

morfolinilo ou tetra-hidropiranilo, qualquer um deles sendo substituídos com 0-2 R^e; e

R^e é H, halo, CN, alquilo C₁₋₄, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄, morfolinilo, OC(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ ou O-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄.

Numa outra realização estão compostos da Fórmula (I), em que:

R é



qualquer um dos quais é facultativamente substituído com 0-

3 R¹.

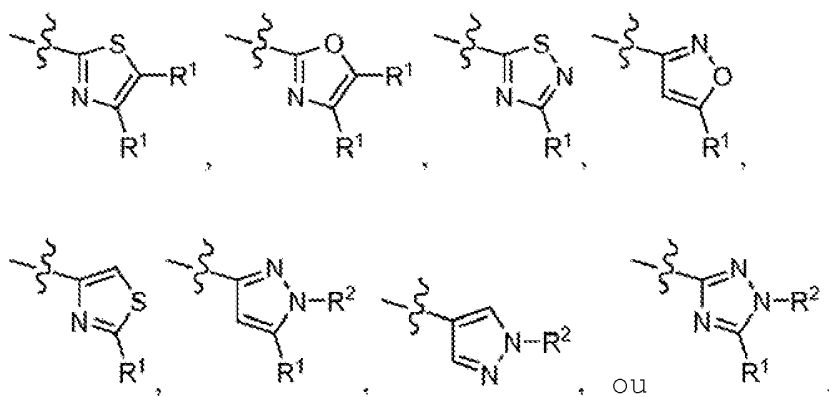
Numa outra realização estão compostos da Fórmula (I), em que:

Y é metilo; e

X é etilo.

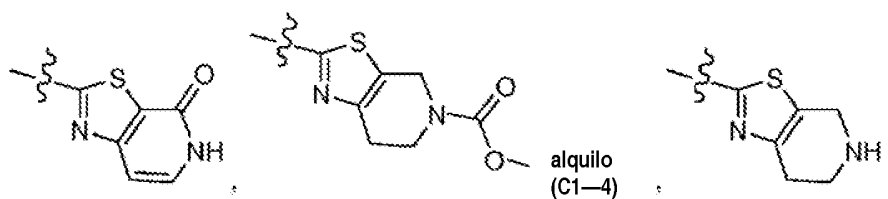
Numa outra realização estão compostos da Fórmula (I), em que:

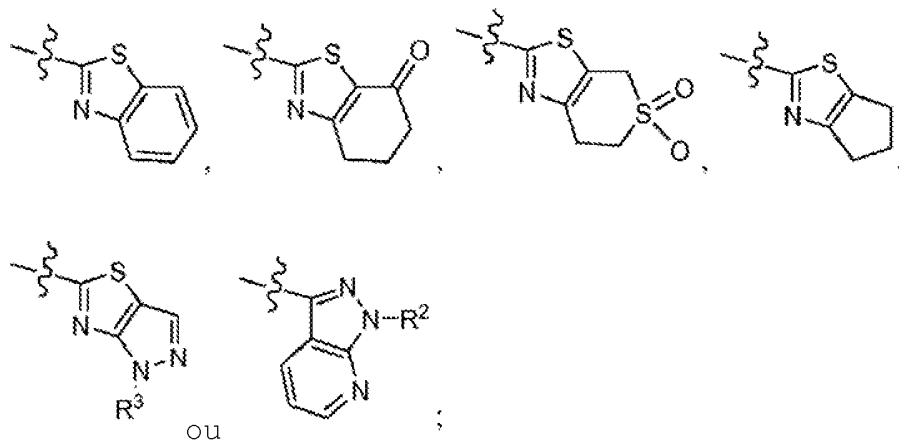
R é



Numa outra realização estão compostos da Fórmula (I), em que:

R é

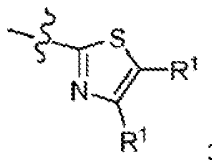




qualquer um dos quais é facultativamente substituído com 0-2 R¹.

Numa outra realização estão os compostos da Fórmula (I), em que

R é



R¹ é H, halo, CN, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, SO₂-alquilo C₁₋₄, C(O)R^d, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou piridinilo;

R^a é H, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^e, C₃₋₆ cicloalquilo substituído com 0-3 R^e, tetra-hidropirranilo ou dioxotetra-hidrotiofenilo;

R^b é H ou alquilo C₁₋₆;

R^c é H, halo, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄ ou morfolinilo;

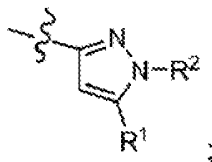
R^d é alquilo C₁₋₆ ou azetidínilo, pirrolidinilo, morfo-

linilo, piperazinilo ou dioxidotiomorfolinilo, qualquer um dos quais são substituídos com 0-2 R^e;

R^e é H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, SO₂-alquilo C₁₋₄, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ ou morfolinilo.

Numa outra realização estão os compostos da Fórmula (I), em que

R é



R¹ é H, halo, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, CF₃, CONR^aR^a, COOR^b, C(O)R^d, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou furanilo;

R² é H, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, SO₂-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou tetra-hidropiraniilo;

R^a é H ou alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^e;

R^b é H ou alquilo C₁₋₆;

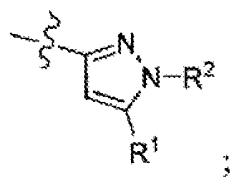
R^c é H, halo, CN, OH, O-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)N(C₁₋₄alkyl)₂, SO₂-alquilo C₁₋₄ ou morfolinilo ou piperazinilo, qualquer um deles facultativamente substituído com 0-1 alquilo C₁₋₄;

R^d é alquilo C₁₋₆ ou morfolinilo, piperazinilo ou dioxidotiomorfolinilo, qualquer um dos quais são substituídos com 0-2 R^e; e

R^e é H, alquilo C₁₋₄, CN, OH, NHC(O)-alquilo C₁₋₄ ou morfolinilo.

Numa outra realização estão os compostos da Fórmula (I), em que

R é



R¹ é alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R⁰; e

R² é alquilo C₁₋₆.

Numa outra realização estão compostos da Fórmula (I), em que o composto da fórmula (I) é seleccionado de entre os compostos exemplificados.

Numa outra realização, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um veículo aceitável em termos farmacêuticos e um ou mais dos compostos do presente invento ou um estereoisómero, tautómero, seu sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos.

Numa outra realização, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos e um veículo aceitável em termos farmacêuticos.

Numa outra realização, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica, compreendendo um

veículo aceitável em termos farmacêuticos e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais dos compostos do presente invento ou um estereoisómero, tautómero, seu sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos.

Numa outra realização, o presente invento proporciona um composto do presente invento ou um estereoisómero, tautómero, seu sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos para usar num método para o tratamento de distúrbios proliferativos e/ou cancro, compreendendo a administração a um doente necessitado de tal tratamento de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um ou mais dos compostos do presente invento ou um estereoisómero, tautómero, seu sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos.

Numa outra realização, o presente invento proporciona um composto do presente invento ou um estereoisómero, tautómero, seu sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos para usar num método de tratamento de distúrbios mieloproliferativos, tais como policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose primária, tumores sólidos do pâncreas, próstata, pulmão, cabeça e pescoço, mama, cólon, ovário, cancro gástrico assim como outros tipos de tumores incluindo mieloma múltiplo, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitose sistémica e leucemia hematológica e linfóide aguda.

Numa outra realização, o presente invento proporciona um composto do presente invento ou um seu estereoisó-

mero, tautómero, sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos para usar num método para tratamento de distúrbios proliferativos e/ou cancro compreendendo a administração a um doente necessitado de tal tratamento de uma quantidade eficaz em termos terapêuticos de um composto da fórmula (I) ou um seu estereoisómero, tautómero, sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos, em combinação com um mais e outros agentes anticancro ou agente antiproliferativo e/ou um outro agente ou um seu estereoisómero, tautómero, sal ou solvato aceitável em termos farmacêuticos.

Numa outra realização, o presente invento proporciona um composto do presente invento para usar em terapia.

Numa outra realização, o presente invento proporciona um composto do presente invento para usar em terapia no tratamento de um distúrbio proliferativo e/ou cancro.

Numa outra realização, o presente invento também proporciona o uso de um composto da fórmula I do presente invento para a produção de um medicamento para o tratamento de um distúrbio proliferativo e/ou cancro.

DEFINIÇÕES

Seguem-se definições de termos que podem ser usados na presente especificação. A definição inicial atribuída a um grupo ou termo aplica-se a esse grupo ou

termo ao longo da presente especificação, individualmente ou como parte de um outro grupo, a menos que de outra forma seja indicado.

Os compostos deste invento podem ter um ou mais centros assimétricos. A menos que de outra forma seja indicado, todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racémicas dos compostos do presente invento estão incluídas no presente invento. Muitos isómeros geométricos de olefinas, duplas ligações C=N e similares podem também estar presentes nos compostos e todos esses isómeros estáveis estão incluídos no presente invento. Os isómeros geométricos *cis* e *trans* dos compostos do presente invento estão descritos e podem ser isolados como uma mistura de isómeros ou como forma isoméricas separadas. Os presentes compostos podem ser isolados nas formas opticamente activas ou racémicas. É conhecido na técnica como preparar formas opticamente activas, tais como através da resolução de formas racémicas ou através de síntese a partir materiais de partida opticamente activos. Todas as formas quirais (enantioméricas e diastereoméricas) e racémicas e todas as formas geométricas isoméricas de uma estrutura estão incluídas, a menos que seja especificamente indicada a forma estereoquímica ou isómero.

O termo "substituído", como aqui usado, significa que qualquer um ou mais hidrogénios no átomo designado é substituído com uma selecção do grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida e que

a substituição resulte num composto estável. Quando um substituinte é ceto (*i.e.*, =O), então os 2 hidrogénios no átomo estão substituídos. Os substituintes ceto não estão presentes nas fracções aromáticas. As duplas ligações de anel, como aqui usadas, são duplas ligações formadas entre dois átomos adjacentes do anel (*e.g.*, C=C, C=N ou N=N).

Quando qualquer variável (*e.g.*, R³) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou fórmula de um composto, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em todas as outras ocorrências. Assim, por exemplo, caso se mostre que um grupo é substituído com 0-2 R³, então o referido grupo pode ser facultativamente substituído com até dois grupos R³ e R³ em cada ocorrência é seleccionado independentemente da definição de R³. Igualmente, as combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

Quando se mostra que uma ligação a um substituinte cruza uma ligação que liga dois átomos num anel, então tal substituinte pode estar ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte é listado sem indicação do átomo através do qual tal substituinte é ligado ao resto do composto de uma determinada fórmula, então tal substituinte pode estar ligado através de qualquer átomo nesse substituinte. As combinações de substituintes e/ou variáveis são permitidas apenas se tais combinações resultarem em compostos mais estáveis.

Nos casos em que existem átomos de azoto (e.g. aminas) nos compostos do presente invento, estes podem ser convertidos em N-óxidos através do tratamento com um agente oxidante (e.g., MCPBA e/ou peróxidos de hidrogénio) para dar outros compostos deste invento. Assim, todos os átomos de azoto mostrados e reivindicados são considerados como incluindo os azotos mostrados e o seu derivado N-óxido (N→O).

Como aqui usado, o termo "alquilo" ou "alquileno" destina-se a incluir grupos hidrocarbonetos alifáticos saturados de cadeia ramificada e linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alquilo C₁₋₁₀ (ou alquileno), destina-se a incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ e C₁₀. Ainda, por exemplo, "alquilo C₁-C₆" significa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquilo podem ser não substituídos ou substituídos de modo que um ou mais dos seus hidrogénios sejam substituídos por um outro grupo químico. Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não lhes estão limitados, metilo (Me), etilo (Et), propilo (e.g., n-propilo e isopropilo), butilo (e.g., n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (e.g., n-pentilo, isopentilo, neopentilo) e similares.

"Alcenilo" ou "alcenilenos" destina-se a incluir cadeias de hidrocarboneto com configuração linear ou ramificada e com uma ou mais ligações duplas carbono-

carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "alcenilo C₂₋₆" (ou alcenileno), destina-se a incluir grupos alcenilo C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆. Exemplos de alcenilo incluem, mas não lhes estão limitados, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo e similares.

"Alcinilo" ou "alcinileno" destina-se a incluir cadeias de hidrocarboneto de configuração linear ou ramificada e com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia. Por exemplo, "alcinilo C₂₋₆" (ou alcinileno), destina-se a incluir grupos alcinilo C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆; tais como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo e similares.

"Halo" ou "halogéneo" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a grupos alquilo tornados cíclicos, incluindo sistemas de anel monocíclico, bicíclico ou policíclico. Cicloalquilo C₃₋₁₀ destina-se a incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ e C₇. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem, mas não lhes estão limitados, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, norbornilo e similares. Como aqui usado, "carbociclo" ou "resíduo carbocíclico" destina-se a significar qualquer

anel estável monocíclico ou bicíclico de 3, 4, 5, 6 ou 7 componentes ou bicíclico ou tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 componentes, qualquer um dos quais pode ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado ou aromático. Exemplos de tais carbociclos incluem, mas não lhes estão limitados, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptenilo, ciclo-heptilo, ciclo-heptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclododecano, [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, anthracenilo, and tetrahidronaftilo (tetralino). Como se mostrou atrás, os anéis ligados com pontes estão também incluídos na definição de carbociclo (e.g., [2.2.2]biciclooctano). Os carbociclos preferidos, a menos que de outra forma seja especificado, são ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo e indanilo. Quando o termo "carbociclo" é usado, pretende-se incluir "arilo". Um anel ligado com ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. As pontes preferidas são um ou dois átomos de carbono. Note-se que uma ponte converte sempre um anel monocíclico num anel tricíclico. Quando um anel é ligado com uma ponte, os substituintes referidos para o anel também podem estar presentes na ponte.

O termo "arilo" refere-se a grupos de hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos tendo 6 a 12 átomos de carbono na parte do anel, como sejam grupos

fenilo, nafthilo, bifenilo e difenilo, cada um dos quais pode ser substituído.

O termo "arilo substituído" refere-se a um grupo arilo substituído, por exemplo, com um a quatro substituintes tais como alquilo, alquilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, alcinilo, alcinilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanilo, alcaniloxilo, ariloxilo, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcóxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfônico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo e similares. O substituinte pode ainda ser substituído com hidroxilo, halo, alcoxilo, acenilo, alcinilo, arilo ou arilalquilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um grupo aromático facultativamente substituído, por exemplo um sistema de anel monocíclico de 4 a 7 componentes, bicíclico de 7 a 11 componentes ou tricíclico de 10 a 15 componentes, o qual possui pelo menos um heteroátomo e pelo menos um anel contendo um átomo de carbono, por exemplo piridina, tetrazole, indazole.

Como aqui usado, o termo "heterociclo", "heterocíclico", "sistema heterocíclico" ou "grupo heterocíclico" pretende significar um anel estável, monocíclico ou

bicíclico, de 5, 6 ou 7 componentes ou heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 componentes que é saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado e que consiste em átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos independentemente seleccionados entre N, O e S; e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer um dos anéis heterocíclicos atrás referidos está fundido com um anel de benzeno. Os heteroátomos de azoto e enxofre podem estar facultativamente oxidados (*i.e.* N→O e S(O)_p). O átomo de azoto pode ser substituído ou não substituído (*i.e.* N ou NR em que R é H ou um outro substituinte, se definido). O anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono resultando numa estrutura estável. Os anéis heterocíclicos aqui descritos podem ser substituídos em carbono ou num átomo de azoto se o composto resultante for estável. Um azoto no heterociclo pode ser, facultativamente, quaternizado. Prefere-se que quando o número total de átomos de S e O no anel heterociclo exceda 1, então estes heteroátomos não são adjacentes um relativamente ao outro. Prefere-se que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja mais de 1. Quando o termo "heterociclo" é usado, pretende incluir heteroarilo.

Exemplos de heterociclos incluem, mas não lhes estão limitados, acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, car-

bazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]tetra-hidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazole, piridoimidazole, piridotiazole, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo. Estão também incluídos compostos fundidos com anel e espiro, por exemplo os heterociclos acima.

Os heterociclos preferidos de 5 a 10 membros incluem, mas não lhes estão limitados, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octa-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isothiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo e pirazolopiridinilo.

Heterociclos preferidos de 5 a 6 membros incluem, mas não lhes estão limitados, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo e triazolilo. Estão também incluídos compostos fundidos com anel e espiro contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

Numa outra realização, os heterocilos incluem mas não lhes estão limitados, piridilo, piridinilo, isoxazilo,

isoquinolinilo, tienilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, tiadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, indanonilo, piperazinilo, piranilo, or pirrolilo.

Estão também incluídos heterociclos semelhantes, tais como epóxidos e aziridinas.

Como aqui usado, o termo "grupo heterocíclico aromático" ou "heteroarilo" destina-se a significar hidrocarbonetos estáveis aromáticos monocíclicos e policíclicos que incluem pelo menos um heteroátomo componente do anel, como seja enxofre, oxigénio ou azoto. Os grupos heteroarilo incluem, sem limitações, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolino, isoquinolino, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxana e similares. Os grupos heteroarilo podem ser substituídos ou não substituídos. O átomo de azoto pode ser substituído ou não substituído (*i.e.* N ou NR em que R é H ou um outro substituinte, se definido). Os heteroátomos de azoto e enxofre podem facultativamente ser oxidados (*i.e.*, N→O e S(O)_p). Deve-se notar que o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não é superior 1. Os anéis com pontes estão igualmente incluídos na definição de heterociclo. Um anel com ponte ocorre

quando um ou mais átomos (*i.e.*, C, O, N ou S) ligam dois átomos de carbono ou de azoto não adjacentes. As pontes preferidas incluem, mas não lhes estão limitadas, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de azoto, dois átomos de azoto e um grupo carbono-azoto. Deve-se notar que uma ponte converte sempre um anel monocíclico num anel tricíclico. Quando um anel possui uma ponte, os substituintes referidos para o anel podem estar igualmente presentes na ponte.

O termo "anel carbocíclico" ou "carbociclo" refere-se a anéis hidrocarboneto mono ou bicíclicos, saturados, parcialmente saturados ou insaturados que possuem 3-12 átomos. Particularmente, este inclui um anel monocíclico contendo 5 ou 6 átomos ou um anel bicíclico contendo 9 ou 10 átomos. Valores adequados incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, di-hidroindenilo e tetra-hidronaftilo. O termo "facultativamente substituído" tal como se refere a "anel carbocíclico" ou "carbociclo" indica aqui que o anel carbocíclico pode ser substituído numa ou mais posições substituíveis do anel por um ou mais grupos independentemente seleccionados entre alquilo (de preferência alquilo inferior), alcoxilo (de preferência alcoxilo inferior), nitro, monoalquilamino (de preferência um alquilamino inferior), dialquilamino (de preferência um dialquil[inferior]-amino), ciano, halo, halo-alquilo (de preferência trifluorometilo), alcanóilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilamido (de preferência

alquilamido inferior), alcoxialquilo (de preferência um alcoxi[inferior]alquilo inferior), alcoxicarbonilo (de preferência um alcoxicarbonilo inferior, alquilcarboniloxilo (de preferência um alquilcarboniloxilo inferior) e arilo (de preferência fenilo), o referido arilo sendo facultativamente substituído por grupos halo, alquilo inferior e alcoxilo inferior.

O termo "heteroátomos" deverá incluir oxigénio, enxofre e azoto.

Os compostos da fórmula I podem existir como uma forma livre (sem ionização) ou podem formar sais que estão também dentro do âmbito deste invento. São preferidos sais farmacologicamente aceitáveis (*i.e.* não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis), ainda que outros sais sejam também úteis, *e.g.*, no isolamento ou purificação dos compostos deste invento.

Os compostos da fórmula I podem formar sais com metais alcalinos tais como sódio, potássio e lítio com metais terrosos alcalinos tais como cálcio e magnésio, com bases orgânicas tais como diciclo-hexilamina, tributilamina, piridina e aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Tais sais podem ser formados como é do conhecimento dos familiarizados com a técnica.

Os compostos da fórmula I podem formar sais com uma variedade de ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais sais

incluem os formados com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido metanossulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido benzenossulfónico, ácido toluenossulfónico e vários outros (e.g. nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos e similares). Tais sais podem ser formados como é do conhecimento dos familiarizados com a técnica.

Ainda, podem ser formados zwitteriões ("sais internos").

Todos os estereoisómeros dos compostos do presente invento são englobados, como misturas ou na forma pura ou substancialmente pura. A definição dos compostos de acordo com o invento inclui todos os estereoisómeros possíveis e as suas misturas. Muito particularmente inclui as formas racémicas e os isómeros ópticos isolados com a actividade especificada. As formas racémicas podem ser resolvidas por métodos físicos, tais como, por exemplo, cristalização fraccionada, separação ou cristalização de derivados diastereoméricos através de cromatografia em coluna quiral. Os isómeros ópticos individuais podem ser obtidos a partir dos racematos através de métodos convencionais, tais como, por exemplo, formação de sais com um ácido opticamente activo seguido de cristalização.

O presente invento destina-se a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Os

isótopos incluem os átomos com o mesmo número atômico mas com números de massa diferentes. Como exemplo geral e sem limitações, os isótopos de hidrogénio incluem deutério e trício. Os isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C . Os compostos marcados com isótopos do invento podem, de uma forma geral, ser preparados através de técnicas convencionais conhecidas dos familiarizados com a área ou por processos análogos aos aqui descritos, usando um reagente marcado com isótopos em vez do reagente não marcado que de outra forma seria empregue.

Deve ser ainda compreendido que os solvatos (e.g. hidratos) dos compostos da fórmula I estão também dentro do âmbito do presente invento. Os métodos de solvatação são, em geral, conhecidos na técnica.

"Composto estável" e "estrutura estável" pretendem indicar um composto suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento, num grau útil de pureza, a partir de uma mistura de reacção e formulação num agente terapêutico eficaz. Prefere-se que os presentes compostos não possuam um grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ ou $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Como aqui usado, "tratar" ou "tratamento" abrange o tratamento de uma doença num mamífero, particularmente num ser humano e inclui: (a) prevenção da ocorrência da doença num mamífero, em particular, quando tal mamífero apresenta predisposição para a doença mas em que esta ainda não foi diagnosticada; (b) inibição da doença, i.e. paragem

do seu desenvolvimento; e/ou (c) alívio da doença, *i.e.* causando regressão da doença.

"Quantidade eficaz em termos terapêuticos" destina-se a incluir uma quantidade de um composto do presente invento que é eficaz quando administrada sozinha ou em combinação. "Quantidade eficaz em termos terapêuticos" também se destina a incluir uma quantidade da combinação de compostos que é eficaz para o tratamento da doença.

O presente invento ainda inclui composições compreendendo um ou mais compostos do presente invento e um veículo aceitável em termos farmacêuticos.

Um "veículo aceitável em termos farmacêuticos" refere-se a meios geralmente aceites na área para a entrega de agentes biologicamente activos a animais, em particular, mamíferos. Os veículos aceitáveis em termos farmacêuticos são formulados de acordo com uma série de factores que estão dentro dos conhecimentos dos familiarizados com a técnica. Estes incluem, sem limitações: o tipo e a natureza do agente activo a ser formulado; o indivíduo a que se vai administrar a composição com o agente; a via pretendida de administração da composição; e a indicação terapêutica que se pretende atingir. Os veículos aceitáveis em termos farmacêuticos incluem meios líquidos aquosos e não aquosos, assim como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semi-sólidas. Tais veículos podem incluir uma série de ingredientes e aditivos diferentes para além do agente

activo, tais ingredientes adicionais são incluídos na formulação por uma variedade de motivos, e.g. estabilização do agente activo, ligantes, etc., conhecidos dos familiarizados com a técnica. As descrições de veículos aceitáveis em termos farmacêuticos e factores envolvidos na sua selecção são encontrados numa variedade de fontes facilmente acessíveis tais como, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

UTILIDADE

O presente invento baseia-se na descoberta de que certos compostos são inibidores das cinases de proteína. Mais especificamente, compostos tais como os descritos neste invento inibem a actividade de tirosina-cinase de proteínas dos membros da família JAK receptores. Estes inibidores serão úteis no tratamento de doenças proliferativas dependentes da sinalização por um ou mais destes receptores. Tais doenças incluem doenças mieloproliferativas, tumores sólidos do pâncreas, próstata, pulmão, cabeça e pescoço, mama, cólon, ovário, cancro gástrico assim como outros tipos de tumores incluindo mieloma múltiplo, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, e doenças malignas hematológicas tais como leucemia hematológica mielógena aguda.

O invento também está relacionado com uma composição farmacêutica do composto da fórmula I ou um seu

sal aceitável em termos farmacêuticos no tratamento de distúrbio hiperproliferativo em mamífero. Em particular, espera-se que a referida composição farmacêutica iniba o crescimento e/ou metástases dos tumores sólidos primários e recorrentes, os quais estão associados a Flt-3 (cinase tipo Fms-3), JAK2, JAK3 e JAK1, especialmente os tumores que estão significativamente dependentes de JAK2, para o seu crescimento e disseminação, incluindo por exemplo, cancros do sangue, tiróide, mama, cólon, pâncreas ou uma variedade de tipos de tumores incluindo mieloma múltiplo, melanoma, neuroblastoma e glioblastoma. Para além da actividade JAK2, a actividade inibidora contra JAK3/JAK1 ou TYK2 pode ser útil no tratamento de certos cancros com uma componente inflamatória.

Assim, de acordo com um outro aspecto do invento é proporcionado o uso de um composto da fórmula I, ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, na produção de um medicamento para usar na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, como seja um ser humano.

De acordo com uma outra característica do invento, é proporcionado um composto da fórmula I ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, como aqui definido anteriormente, para usar num método de produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente, como seja um ser humano, necessitado de tal tratamento, o qual compreende a administração ao referido animal de uma

quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou de um seu sal aceitável em termos farmacêuticos como aqui definido anteriormente.

Devido à sua capacidade para inibir as cinases Flt-3, JAK2 e JAK3, os compostos do presente invento podem ser usados no tratamento de doenças proliferativas, incluindo cancro.

Assim, o presente invento proporciona um composto da fórmula I ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, como aqui definido anteriormente, para usar no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo mas não lhes estando limitados, os seguintes:

carcinoma, incluindo o da bexiga (incluindo cancro acelerado e metástico da bexiga), mama, cólon, (incluindo cancro colo-rectal), rim, fígado, pulmão (incluindo cancro das células pequenas e não pequenas e adenocarcinoma do pulmão), ovário próstata, testículos, sistema genito-urinário, sistema linfático, recto, laringe, pâncreas (incluindo carcinoma pancreático exócrino), esófago, estômago, vesícula, cérvix, tireóide e pele (incluindo carcinoma das células escamosas); tumores hematopoiéticos da linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocitária aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma das células B, linfoma das células T, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, tricoleucemia, linfoma histiocítico e linfoma de Burkett;

tumores hematopoiéticos da linhagem mielóide, incluindo leucemias mielógenas aguda e crónica, síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide e leucemia promielocítica;

tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas;

tumores de origem mesenquimatosa, incluindo fibrossarcoma, rabdossarcoma e osteossarcoma;

e outros tumores, incluindo melanoma, xenoderma pigmentosum, queratoactantoma, seminoma, cancro folicular da tiróide e teratocarcinoma.

O presente invento proporciona um composto da fórmula I ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos como aqui definido anteriormente para usar em métodos para o tratamento de leucemia, doenças mieloproliferativas tais como policitemia vera, trombocitopenia essencial e mielofibrose, mieloma múltiplo, cancro do cólon, cancro da mama e cancro gástrico.

O tratamento antiproliferativo aqui definido anteriormente pode ser aplicado como terapia única ou pode envolver, para além do composto do invento, uma ou mais substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento pode ser conseguido através da administração simultânea, sequencial

ou separada dos componentes individuais do tratamento. Os compostos deste invento podem também ser úteis em combinação com agentes anticâncer e citotóxicos e tratamentos conhecidos, incluindo radiação. Se formulados como uma dose fixa, tais produtos da combinação empregam os compostos deste invento dentro da gama de dosagens descritas abaixo e outro agente ativo em termos farmacêuticos dentro da sua gama de dosagem aprovada. Os compostos da fórmula I podem ser usados sequencialmente com agentes anticâncer ou citotóxicos e tratamentos conhecidos, incluindo radiação quando uma formulação de combinação é inadequada.

O termo agente "anticâncer" inclui qualquer agente conhecido que seja útil no tratamento de câncer, incluindo o seguinte: 17 α -etinilestradiol, dietilstilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, Zoladex; inibidores de metaloproteinases da matriz; inibidores de VEGF, tais como anticorpos anti-VEGF (Avastin[®]) e moléculas pequenas tais como ZD6474 e SU6668; Vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 e CEP-7055; inibidores de HER 1 e HER 2 incluindo anticorpos anti-HER2 (Herceptin); inibidores de EGFR incluindo gefitinib, erlotinib, ABX-EGF, EMD72000, 11F8 e cetuximab; inibidores de Eg5, tais como SB-715992, SB-743921 e MKI-833;

inibidores latos de Her, tais como canertinib, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, e GW-572016; inibidores de cinases, e.g. Gleevec® e dasatinib (Sprycel®); Casodex® (bicalutamide, Astra Zeneca), Tamoxifen; inibidores da cinase MEK-1, inibidores da cinase MAPK, inibidores da cinase PI3; inibidores de PDGF, tais como imatinib; agentes anti-angiogénicos e antivasculares que, ao interromperem o fluxo sanguíneo para os tumores sólidos, tornam as células do cancro quiescentes ao privá-las de alimento; castração, que torna os carcinomas dependentes de androgénios não proliferativos; inibidores de tirosina-cinases receptores e não receptores; inibidores da sinalização das integrinas; agentes activadores da tubulina tais como vinblastina, vincristina, vinorelbina, vinflunina, paclitaxel, docetaxel, 7-O-metiltiometilpaclitaxel, 4-desacetil-4-metil-carbonatopaclitaxel, 3'-*tert*-butil-3'-N-*tert*-butiloxicarbonil-4-deacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxicarbonil-paclitaxel, C-4 metil carbonate paclitaxel, epotilone A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17oxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona(ixabepilona), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-thiazolyl]-1-metiletetil]-7,11-di-hidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano-5,9-diona, e seus derivados; inibidores de CDK, inibidores do ciclo celular anti-proliferativos, epidofilotoxina, etopósido, VM-26; enzimas antineoplásicas, e.g., inibidores de topoisomerase I, camptotecina, topotecano, SN-38; procarbazona; mitoxantrona;

complexos de coordenação de platina tais como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina; modificadores das respostas biológicas; inibidores de crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; antimetabolitos tais como antagonistas de purinas (e.g. 6-tioguanina e 6-mercaptopurina; antagonistas de glutamina, e.g. DON (AT-125; d-oxo-norleucina); inibidores da redutase de ribonucleótidos; inibidores de mTOR; e factores de crescimento hematopoiéticos.

Agentes citotóxicos adicionais incluem ciclofosfamida, doxorrubicina, mitoxantrona, melfalan, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginase, bicalutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindole, interferões, e interleucinas.

No campo da oncologia médica, é prática normal usar uma combinação de formas diferentes de tratamento para tratar cada doente com cancro. Em oncologia médica os outros componentes de tal tratamento, para além do tratamento antiproliferativo aqui definido anteriormente, pode ser cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Tal quimioterapia pode cobrir três categorias principais de agente terapêutico:

(i) agentes antiangiogénicos que funcionam através de mecanismos diferentes dos aqui definidos anteriormente (por exemplo, linomida, inibidores da função da integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxano);

(ii) agentes citostáticos tais como anti-estrogénios (por exemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno), progestogénios (por exemplo, megestrol acetato), inibidores de aromatase (por exemplo, anastrozole, letrozole, borazone, exemestano), anti-hormonas, antiprogestogénios, antiandrogénios (por exemplo, flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona acetato), agonistas e antagonistas de LHRH (por exemplo, goserelina acetato, leuprolida), inibidores de 5 α -di-hidroreductase de testosterona (por exemplo, finasterida), inibidores de farnesiltransferase, agentes anti-invasão (por exemplo, inibidores de metaloproteinase como seja marimastat e inibidores da função receptor do activador do plasminogénio urocinase) e inibidores da função de factor de crescimento (tais factores de crescimento incluem, por exemplo, EGF, FGF, factor de crescimento derivado de plaquetas e factor de crescimento de hepatócitos, tais inibidores incluem anticorpos de factores de crescimento, anticorpos do receptor de factor de crescimento tais como Avastin[®] (bevacizumab) e Erbitux[®] (cetuximab); inibidores da tirosina-cinase e inibidores da cinase de serina/treonina); e

(iii) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e combinações dos mesmos, como usado em oncologia médica, tais como antimetabolitos (por exemplo, antifolatos tais como metotrexato, fluoropirimidinas tais como 5-fluorouracilo, análogos de purinas e adenosina, citosina arabinósido); antibióticos antitumorais intercalantes (por

exemplo, antraciclina tais como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platina (por exemplo, cisplatina, carboplatina); agentes de alquilação (por exemplo, mostarda de azoto, melfalano, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida nitrosoureas, tiotepa; agentes antimitóticos (por exemplo, alcalóides de vinca tipo vincristina, vinorelbina, vinblastina e vinflunina) e taxóides tais como Taxol[®] (paclitaxel), Taxotere[®] (docetaxel) e novos agentes de microtúbulos tais como análogos de epotilona (ixabepilona), análogos de discodermolida e análogos de eleuterobina; inibidores de topoisomerase (por exemplo, epipodofilotoxinas tais como etopósido e tenipósido, amsacrina, topotecano, irinotecano); inibidores do ciclo celular (por exemplo, flavopiridóis); modificadores da resposta biológica e inibidores do proteossoma tais como Velcade[®] (bortezomib).

Como estabelecido atrás, os compostos da fórmula I do presente invento são de interesse pelos seus efeitos antiproliferativos. Espera-se que tais compostos do invento sejam úteis numa larga gama de doenças incluindo cancro, psoríase e artrite reumatóide.

Mais especificamente, os compostos da fórmula I são úteis no tratamento de uma variedade de cancros, incluindo (mas não lhes estando limitados) os seguintes:

- carcinoma, incluindo o da próstata, adenocarcinoma ductal pancreático, da mama, do cólon, do pulmão, dos ovários, do pâncreas e da tiróide;
- tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo neuroblastoma, glioblastoma e meduloblastoma;
- doenças hematológicas como sejam leucemia mielogénea aguda (AML) e
- outros tumores, incluindo melanoma e mieloma múltiplo.

Devido ao papel chave das cinases na regulação da proliferação celular em geral, os inibidores podem actuar como agentes citostáticos reversíveis que podem ser úteis no tratamento de qualquer processo de doença dentro da proliferação anormal, e.g. hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatosa familiar, neurofibromatose, fibrose pulmonar, artrite, psoríase, glomerulonefrite, restenose após angioplastia ou cirurgia vascular, formação de escaras hipertróficas e doença intestinal inflamatória.

Os compostos da fórmula I são especialmente úteis no tratamento de tumores com uma elevada incidência de actividade de tirosina-cinase, tais como tumores da próstata, cólon, cérebro, tiróide e pancreáticos. Através da administração de uma composição (ou uma combinação) dos compostos deste invento, é reduzido o desenvolvimento de tumores num hospedeiro mamífero.

Os compostos da fórmula I podem ser igualmente úteis no tratamento de outras doenças cancerosas (tais como leucemia mielógena aguda).

As composições farmacêuticas do presente invento contendo o ingrediente activo podem ser numa forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, drageias, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersáveis ou grânulos, emulsões, capsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires.

Quando um composto de acordo com este invento é administrado a um ser humano, a dosagem diária será normalmente determinada pelo médico assistente variando a dosagem, geralmente, de acordo com a idade, o peso, o género e a resposta do doente, assim como a gravidade dos sintomas do doente.

Se formulados como dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos deste invento dentro da gama de dosagem atrás descrita e o outro agente activo em termos farmacêuticos ou tratamento dentro da sua gama de dosagem aprovada. Os compostos da fórmula I podem igualmente ser administrados sequencialmente com agentes anticancro ou citotóxicos conhecidos quando uma formulação de combinação é inadequada. O invento não está limitado na sequência de administração; os compostos da fórmula I podem

ser administrados antes ou após administração dos agentes anticancro ou citotóxicos conhecidos,

Os compostos podem ser administrados numa gama de dosagem de cerca de 0,05 a 200 mg/kg/dia, de preferência menos de 100 mg/kg/dia, numa dose simples ou divididos em 2 a 4 doses.

DOSAGEM E FORMULAÇÃO

Os compostos deste invento podem ser administrados em formas de dosagem oral como comprimidos, cápsulas (cada uma das quais inclui formulações de libertação controlada ou de libertação temporal), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Podem ser igualmente administrados na forma intramuscular (bolus ou infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem conhecidas dos familiarizados com a área farmacêutica. Podem ser administrados sozinhos mas, geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico seleccionado com base na via de administração escolhida e na prática farmacêutica convencional.

O regime de dosagem para os compostos do presente invento variarão, certamente, dependendo de factores conhecidos, tais como características farmacodinâmicas do agente particular e do seu modo e via de administração; da espécie, idade, género, saúde, condição médica e peso do

recipiente; da natureza e grau dos sintomas; do tipo de tratamento em curso; da frequência do tratamento; da via de administração, das funções renal e hepática do doente e do efeito pretendido. Um médico ou veterinário pode determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco necessário para tratar o cancro.

Como orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente activo, quando usado para os efeitos indicados, variará entre cerca de 0,001 e 1000 mg/kg de peso de corpo, de preferência entre cerca de 0,001 e 100 mg/kg de peso de corpo por dia e mais de preferência entre cerca de 0,001 e 20 mg/kg/dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão entre cerca de 0,1 e cerca de 10 mg/kg. Os compostos deste invento podem ser administrados numa única dose diária ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas em duas, três ou vezes ao dia.

Os compostos deste invento podem ser administrados na forma intranasal através do uso tópico de veículos intranasais adequados ou através de vias transdérmicas, usando emplastros transdérmicos. Quando administrado na forma de um sistema de entrega transdérmico, a administração da dosagem será, certamente, contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Os compostos são tipicamente administrados em

mistura com diluentes, excipientes ou veículos adequados em termos farmacêuticos (colectivamente referidos como veículos farmacêuticos) adequadamente seleccionados relativamente à forma pretendida de administração, ou seja, comprimidos orais, cápsulas, elixires, xaropes e similares e consistente com as práticas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente fármaco activo pode ser combinado com um veículo inerte oral, não tóxico, aceitável em termos farmacêuticos, como seja lactose, amido, sucrose, glucose, metilcelulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio. Manitol, sorbitol e similares; para administração oral na forma líquida, os componentes do fármaco oral podem ser combinados com qualquer veículo inerte oral, não tóxico, aceitável em termos farmacêuticos como seja etanol, glicerol, água e similares. Ainda, quando desejável ou necessário, ligantes, lubrificantes, agentes de desintegração e corantes podem ser igualmente incorporados na mistura. Ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais tais como glucose ou beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanta ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietilenoglicol, cêras e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegradores incluem,

sem limitação, amido, metilcelulose, agar, bentonite, goma xantana e similares.

Os compostos do presente invento podem ser igualmente administrados na forma de sistema de entrega de lipossomas, tais como vesículas pequenas unilamelares, vesículas grandes unilamelares e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos do presente invento podem ser igualmente acoplados a polímeros solúveis como veículos de fármacos direccionáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxipropilmetacrilamida-fenol, poli-hidroxietilaspirtamida-fenol, or polietileneóxido-polilisina substituído com resíduos palmitoílo. Ainda, os compostos do presente invento podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para se conseguir a libertação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico e poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poli-orto-ésteres, poliacetais, poli-hidropiranos, policianoacilatos e copolímeros de de hidrogéis em blocos ligados de forma cruzada ou anfipáticos.

As formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter entre cerca de 1

miligrama e cerca de 1000 miligramas de ingrediente activo por unidade de dosagem. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente activo estará normalmente presente numa quantidade de cerca de 0,1-95% por peso com base no peso total da composição.

As cápsulas de gelatina podem conter o ingrediente activo e veículos em pó, tais como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico e similares. Diluentes semelhantes podem ser usados para fazer comprimidos prensados. Os comprimidos e cápsulas podem ser produzidos como produtos de libertação controlada para proporcionar a libertação contínua da medicação ao longo de um período de horas. Os comprimidos prensados podem ser revestidos com açúcar ou com película para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera ou com revestimento entérico para a desintegração selectiva no sistema gastrointestinal.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter corantes e aromatizantes para aumentar a aceitação do doente.

Em geral, água, um óleo adequado, soro fisiológico, dextrose aquosa (glucose) e soluções de açúcares relacionados e glicóis, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol são veículos adequados para soluções parentéricas. As soluções para administração parentérica, de preferência, possuem um sal solúvel em água do

ingrediente activo, agentes estabilizadores adequados e, se necessário, substâncias tamponantes. Os agentes anti-oxidantes tais como bissulfito de sódio, sulfito de sódio ou ácido ascórbico, sozinhos ou combinados, são agentes estabilizadores adequados. São igualmente usados o ácido cítrico e os seus sais e EDTA sódico. Ainda, as soluções parentéricas podem conter preservativos, tais como cloreto de benzalcónio, metilparabeno ou propilparabeno e clorobutanol.

Veículos farmacêuticos adequados estão descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, um manual de referência neste campo.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

Ensaio da tirosina-cinase JAK2

Os ensaios foram realizados em placas de 384 alvéolos com fundo em V. O volume final do ensaio foi 30 µl preparado a partir de adições de 15 µl de enzima e substratos (péptido fluoresceinado e ATP) e os compostos a testar em tampão de ensaio (100 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 25 mM Beta-Glicerolfosfato, 0,015% Brij35 e 4 mM DTT). A reacção foi iniciada através da combinação de JAK2 com substratos e os compostos a testar. A reacção foi incubada à temperatura ambiente durante 60 min e terminada pela adição de 45 µl de EDTA 35 mM a cada amostra. A mistura de reacção foi analisada no Caliper LabChip 3000

através de separação electroforética do substrato fluorescente e produto fosforilado. Os dados de inibição foram calculados por comparação com reacções controlo sem enzima para 100% de inibição e reacções apenas com veículo para 0% de inibição. A concentração final dos reagentes nos ensaios é ATP 30 μ M; péptido JAK2 fluorescente, 1,5 μ M; JAK2, 1 nM; e DMSO, 1,6%. As curvas de dose resposta foram geradas para determinar a concentração necessária para inibir 50% de actividade de cinase (IC_{50}). Os compostos foram dissolvidos a 10 nM em dimetilsulfóxido (DMSO) e avaliados em onze concentrações, cada uma delas em duplicado. Os valores de IC_{50} foram derivados por análise de regressão não linear.

Ensaio com tirosina-cinase JAK3

Os ensaios foram realizados em placas de 384 alvéolos com fundo em V. O volume final do ensaio foi 30 μ l preparado a partir de adições de 15 μ l de enzima e substratos (péptido fluoresceinado e ATP) e os compostos a testar em tampão de ensaio (100 mM HEPES pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM Beta-Glicerolfosfato, 0,015% Brij35 e 4 mM DTT). A reacção foi iniciada através da combinação de JAK3 com substratos e compostos a testar. A reacção foi incubada à temperatura ambiente durante 60 min e terminada pela adição de 45 μ l de EDTA 35 mM a cada amostra. A mistura de reacção foi analisada no Caliper LabChip 3000 através de separação electroforética do substrato fluorescente e produto fosforilado. Os dados de inibição foram calculados

por comparação com reacções controlo sem enzima para 100% de inibição e reacções apenas com veículo para 0% de inibição. A concentração final dos reagentes nos ensaios é ATP 8 μ M; péptido JAK2 fluorescente, 1,5 μ M; JAK3, 2,5 nM; e DMSO, 1,6%. As curvas de dose resposta foram geradas para determinar a concentração necessária para inibir 50% de actividade de cinase (IC_{50}). Os compostos foram dissolvidos a 10 nM em dimetilsulfóxido (DMSO) e avaliados em onze concentrações, cada uma delas em duplicado. Os valores de IC_{50} foram derivados por análise de regressão não linear.

Ensaio de inibição da proliferação celular

Os compostos foram avaliados relativamente à sua capacidade para inibir a proliferação celular, usando um ensaio que mede a incorporação de timidina no DNA da célula em divisão, a qual está directamente correlacionada com os números de células. Células SET-2 foram semeadas a 10000 células/alvéolo em placas de 96 alvéolos e foram cultivadas durante 24 horas em RPMI-1640 suplementado com 20% de soro fetal bovino, antes dos compostos a testar serem adicionados. Os compostos foram diluídos em meio de cultura de forma que a concentração final de dimetilsulfóxido não excedesse 0,1%. Após a adição dos compostos, as células foram cultivadas durante mais 72 h antes da proliferação celular ser determinada através da medição da síntese de DNA com incorporação de ^3H -timidina.

Os compostos aqui descritos foram testados no ensaio JAK2 e de inibição da proliferação celular atrás descrito. Obtiveram-se os resultados que se seguem.

Tabela 1

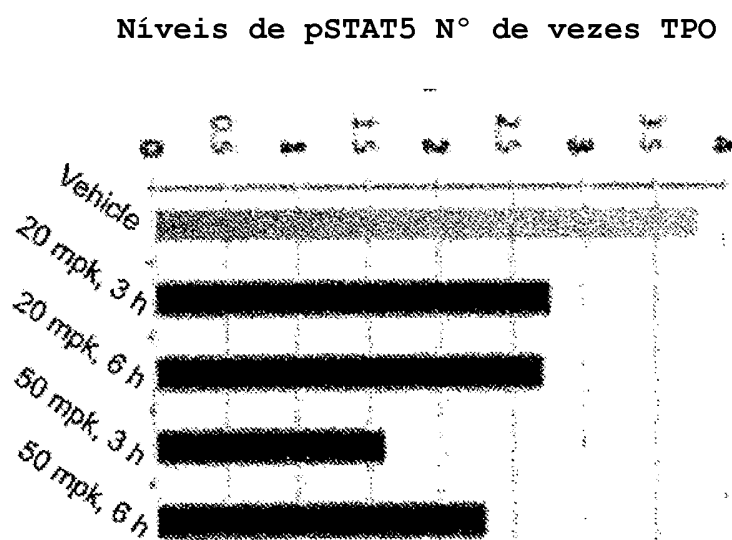
Exemplo#	JAK2 (IC50, μM)	SET-2 (IC50, μM)
3	1,50E-03	0,01
4	0,03	2,53
15	1,52E-03	0,49
29	0,01	10,00
33	6,37E-04	0,01
34	1,50E-03	0,24
35	5,36E-04	2,85
38	0,04	0,06
49	0,05	3,93
53	1,47E-03	0,10
55	7,48E-04	4,30E-03
61	7,51E-04	
70	7,33E-04	0,33
73	1,00E-03	0,06
81	0,01523	0,339
98	0,000695	0,007365
101	7,43E-04	10,00
109	1,52E-03	4,15
116	1,49E-03	0,17
125	0,05	1,27

Os compostos aqui descritos foram testados num ou mais dos ensaios atrás identificados e encontrou-se possuírem actividade.

C. Ensaio *in vivo*

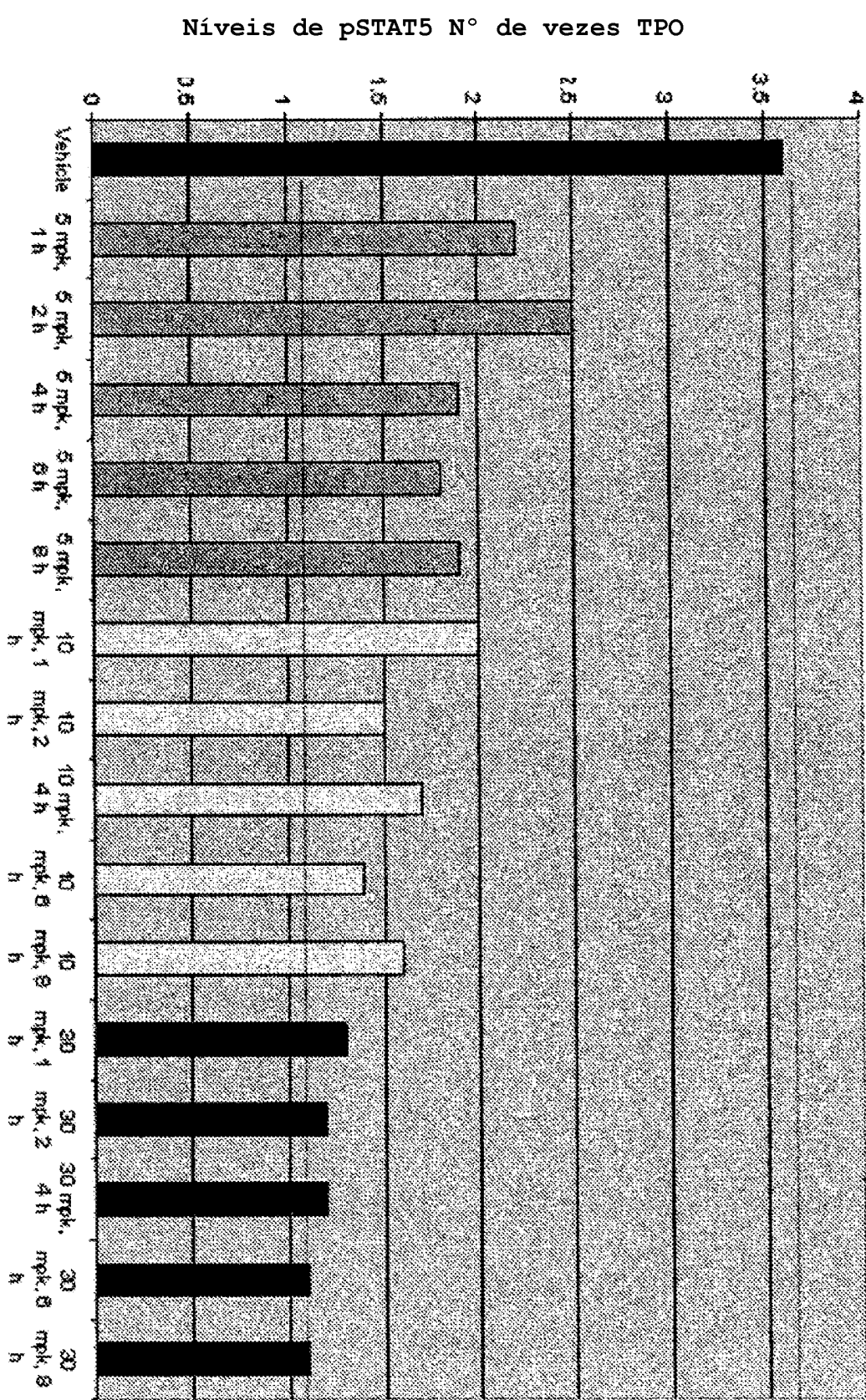
O composto formulado no veículo adequado foi administrado a murganhos como um bolus oral ou injectado intraperitonealmente ou subcutaneamente a murganhos Balb/C. Amostras de sangue foram colhidas por punção orbital ou punção cardíaca a vários pontos de tempo após administração do composto. Aliquotas (90 µl) do sangue foram colocadas numa placa de 96 alvéolos. Solução diluída (5 µl) de trombopoietina murina (mTPO; Peprotech) (diluída a 1:1000 em dPBS/BSA, 2 µl em 2ml dPBS/BSA) foi distribuída por cada alvéolo para a estimulação da via. As placas foram incubadas a 37°C num banho-maria durante 10 minutos. 1,5 ml de solução fix/lise (da BD Biosciences) foi adicionado a cada alvéolo. As amostras foram então incubadas a 37°C durante 15 minutos para assegurar a lise dos eritrócitos (RBCs). As placas foram centrifugadas a 2000 rpm durante 5 minutos e aspiradas usando o aspirador V&P de 96 alvéolos. As células foram lavadas com dPBS, novamente centrifugadas, ressuspensas e transferidas para uma placa de 96 alvéolos normal. As células foram lavadas duas vezes com dPBS seguido da adição de CD61 FTTC (eBiosciences) para a

coloração dos receptores na superfície durante 45 min no escuro, à temperatura ambiente. As células foram então lavadas em dPBS e permeabilizadas para coloração pSTAT5 como se segue: 200 µl de tampão de permeabilização III (da BD Bioscience) foram adicionados e as amostras foram incubadas em gelo durante 30 minutos e depois as amostras foram lavadas duas vezes com dPBS/1%BSA e ressuspensas em 100 µl de dPBS/BSA contendo anticorpos Stat5 (pY695) Alexa 647. As amostras foram incubadas à temperatura ambiente no escuro durante 45 minutos, lavadas duas vezes e ressuspensas em 10 µl dos anticorpos Stat5 (pY695) Alexa 647 usados foram adicionados à amostra. As amostras foram ressuspensas em 200 µl de dPBS/BSA e corridas no FACSCanto em que as imagens da amostra foram processadas usando os programas de análise Diva 6 e FlowJo 8.5.3.

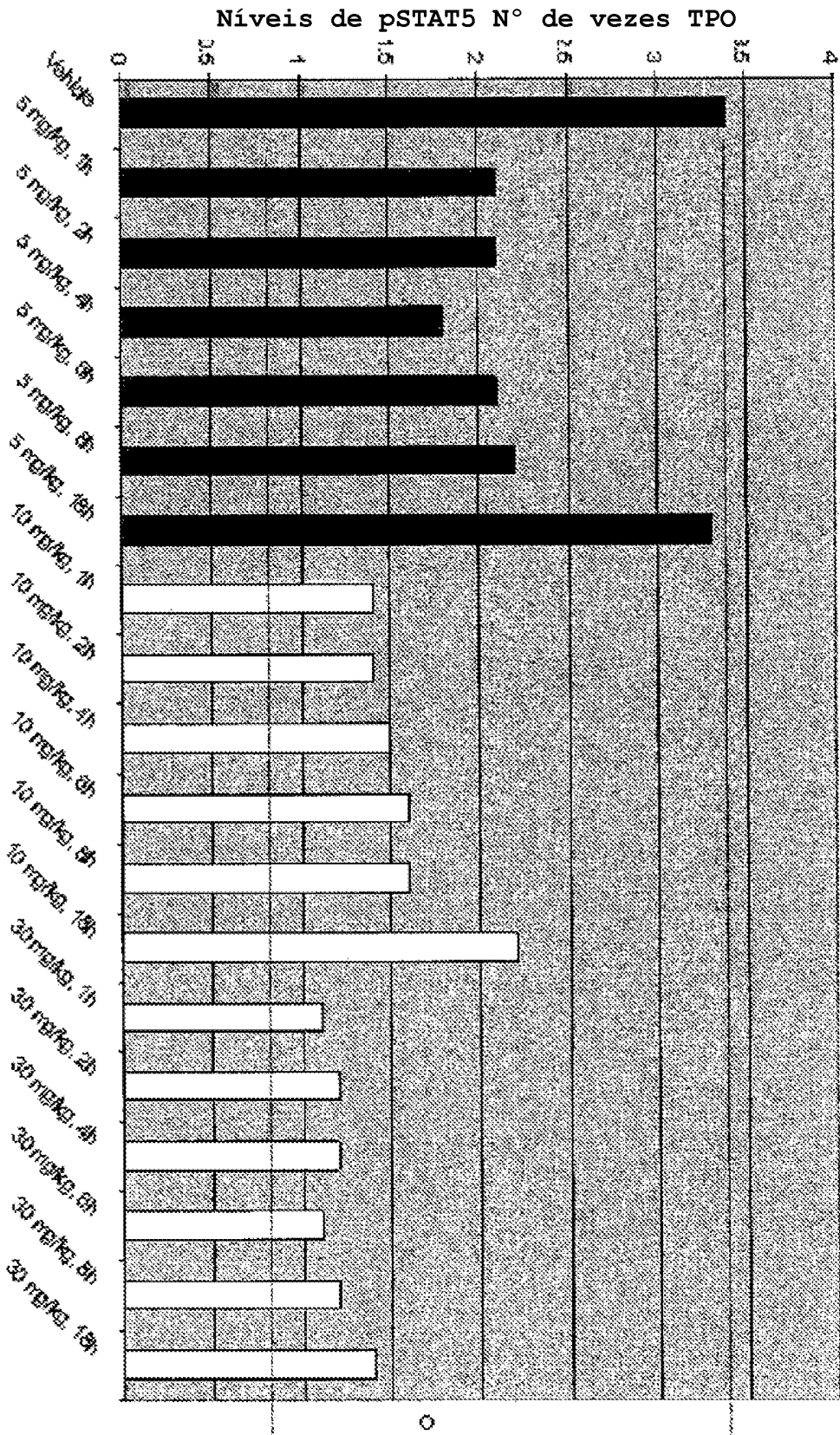


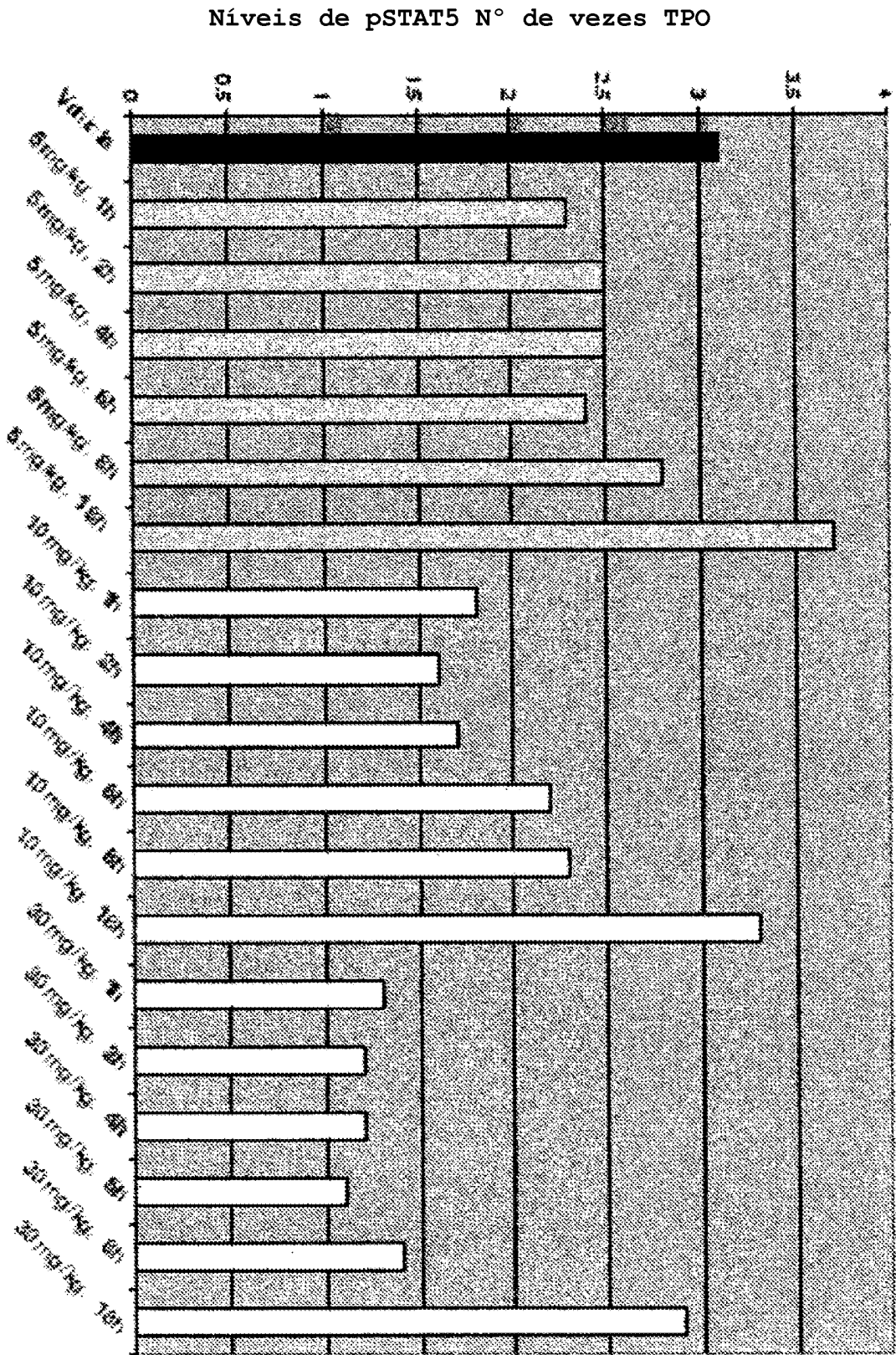
Dados para o Exemplo 26

Dados para in vivo o Exemplo 73



Dados para o Exemplo 74





ABREVIATURAS

As abreviaturas que se seguem podem ser empregues nos métodos de preparação e Exemplos:

h = horas

DCM = diclorometano

THF = tetra-hidrofurano

HPLC = cromatografia líquida de alta resolução

DIEA = di-isopropiletilamina

i-PrOH = álcool isopropílico

TFA = ácido trifluoroacético

min = minutos

DMF = dimetilformamida

EDC = N-(3-Dimetilaminopropil)N'-etilcarbodiimida

HOBt = hidroxibenzotriazole

NMP = N-metilpirolidinona

EtOAc = acetato de etilo

AcOH = ácido acético

Reagente BOP = benzotriazole-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-
fasfónio-hexafluorofosfato

salmoura = solução aquosa saturada de cloreto de sódio

Et₃N = trietilamina

t_R = tempo de retenção

rt - temperatura ambiente

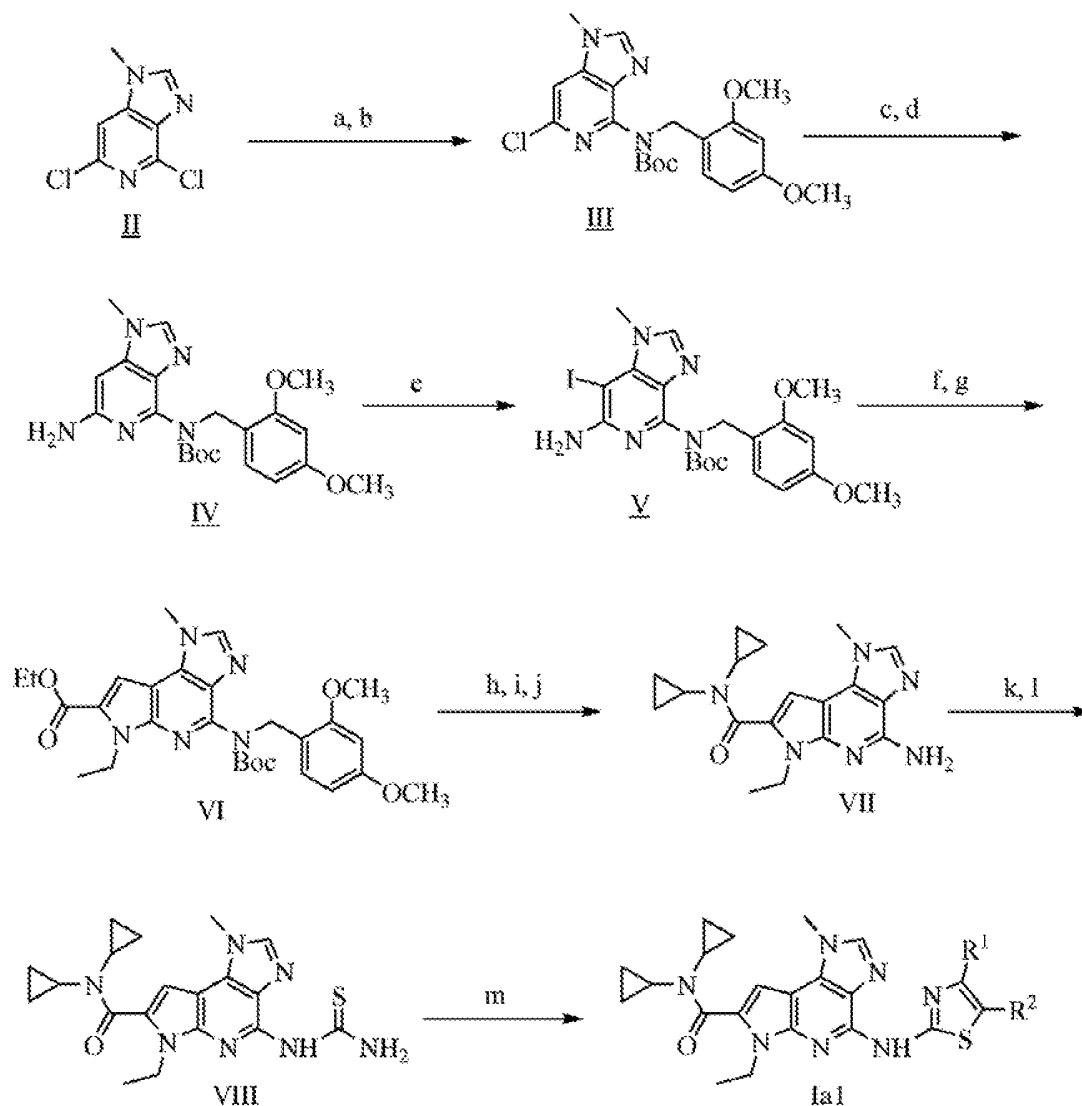
NCS = N-cloro-succinamida

NBS = N-bromo-succinamida

NIS = N-iodo-succinamida

Métodos de preparação

Os compostos da fórmula geral I em que o grupo R é tizole (como em Ia1) e os grupos R^1 e R^2 são CF_3 ou alquilo ou cicloalquilo ou combinam-se para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico saturado ou em que o grupo R^2 é $COORb$ podem ser preparados usando o método geral descrito no Esquema 1. O intermediário dicloro II (preparado usando o procedimento descrito em WO200612237) pode ser combinado com um 2,4-dimetoxibenzilo e a amina secundária resultante é protegida com o grupo protector adequado (Boc) (III). O segundo átomo de cloro poderá ser convertido na amina correspondente (IV) através do intermediário benzofenona imina. O composto amino poderá ser halogenado para dar o intermediário V. V poderá ser sujeito à formação do anel indole mediada por metais de transição e o azoto do indole resultante é protegido com iodeto de etilo para dar VI. A hidrólise de ésteres seguido da formação da ligação amida e da clivagem dos grupos protectores com tratamento ácido dará amina VII. A amina VII poderá ser convertida em tio-ureia VIII primeiro através da acoplagem com isotiocianato de benzoílo seguido de tratamento com base aquosa. A formação de tiazole poderá ser conseguida através da condensação com um derivado de α -bromocetona ($R^1CHBrCOR^2$).

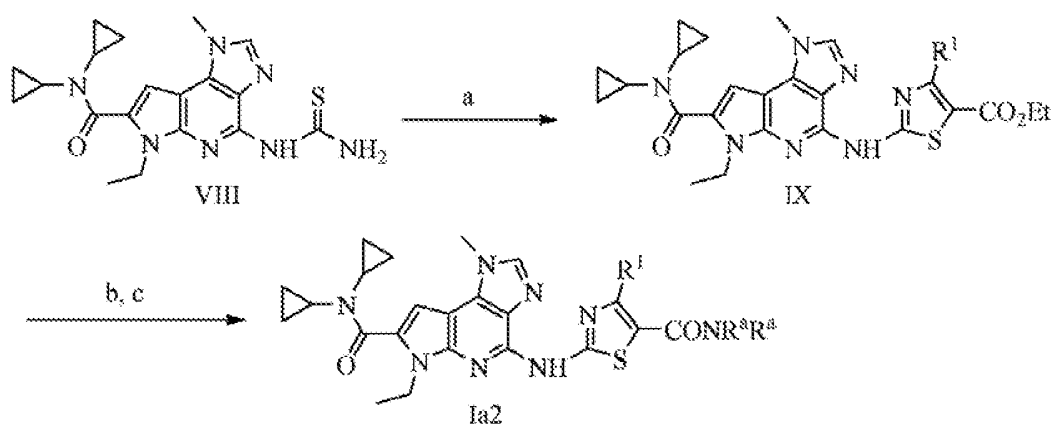


a) 2,4-dimetoxibenzilamina, aquecer; b) NaHMDS, Boc₂O; c) (Ph)₂NH; d) HCl; e) NIS; f) Pd₂(dba)₃, piruvato de etilo; g) EtI, Cs₂CO₃; h) NaOH (aq); i) diciclopropilamina HCl, HATU, DIPEA; j) TFA; k) isotiocianato de benzoílo; l) NaOH (aq); m) R₂CHBrCOR₁

Esquema 1

Os compostos da fórmula geral Ia2 em que o grupo R¹ é CONR^aR^a podem ser preparados usando o Esquema 2. O intermediário tioureia (VIII) poderá ser combinado com

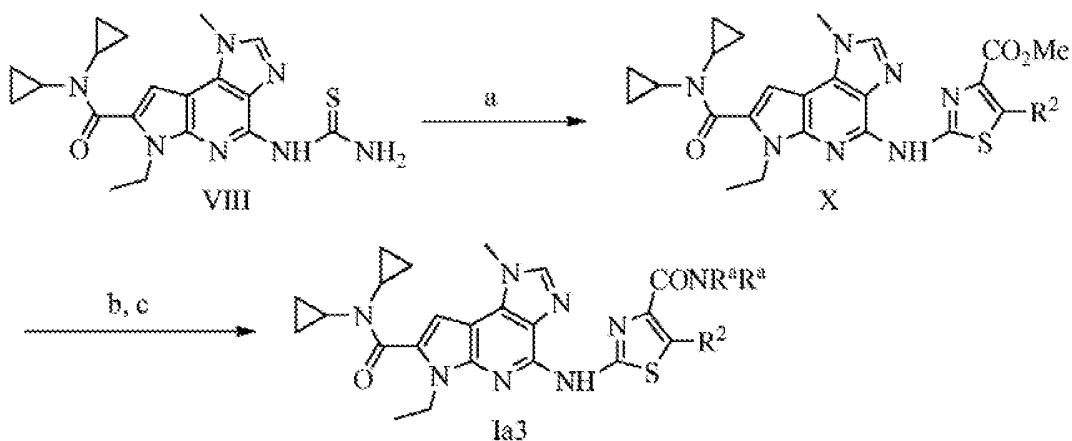
$\text{EtO}_2\text{CCHBrCOR}^1$ para dar o éster de tiazole (IX). O éster poderá ser hidrolisado e o ácido poderá ser acoplado com amina para dar o derivado tiazole amida (Ia)



a) $\text{EtO}_2\text{CCHBrCOR}^1$; b) NaOH (aq); c) HNR^aR^b , HATU, DIPEA

Esquema 2

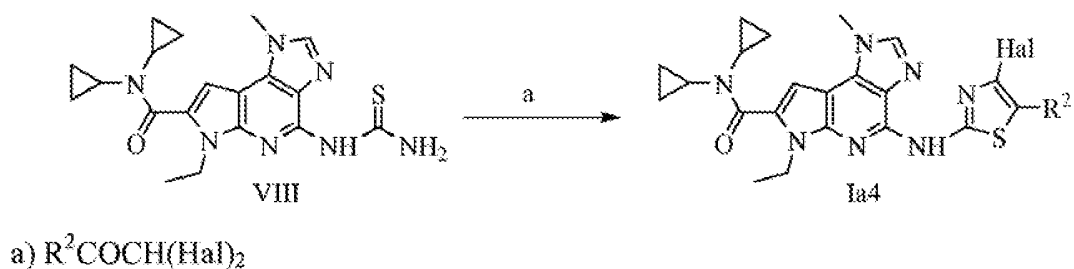
De forma semelhante, os compostos da fórmula geral Ia3 em que o grupo R^1 é CONRaRb podem ser preparados usando o protocolo geral do Esquema 3.



a) $\text{R}^2\text{CHBrCOCO}_2\text{Me}$; b) NaOH (aq); c) HNR^aR^b , HATU, DIPEA

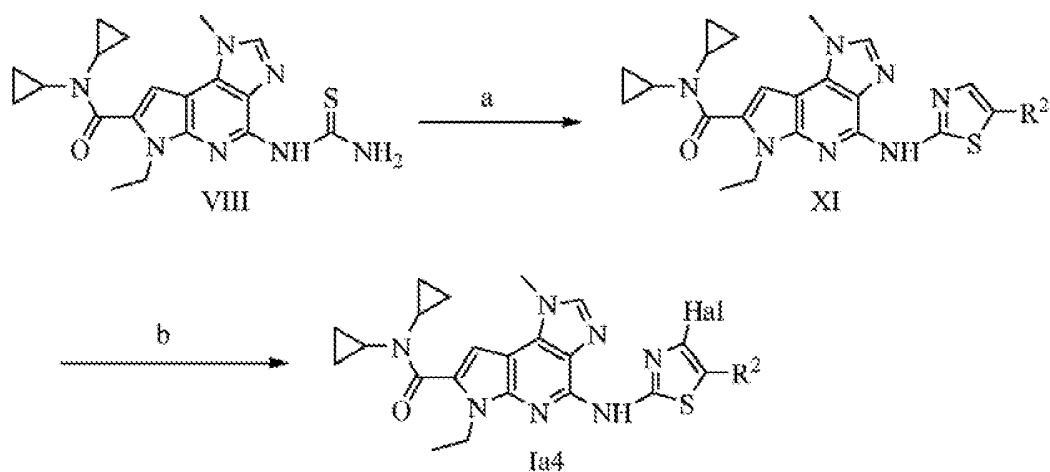
Esquema 3

Os compostos da fórmula geral em que R^1 é halogéneo (Cl, Br ou I) podem ser preparados através da condensação de uma α,α' -di-halocetona como descrito no Esquema 4.



Esquema 4

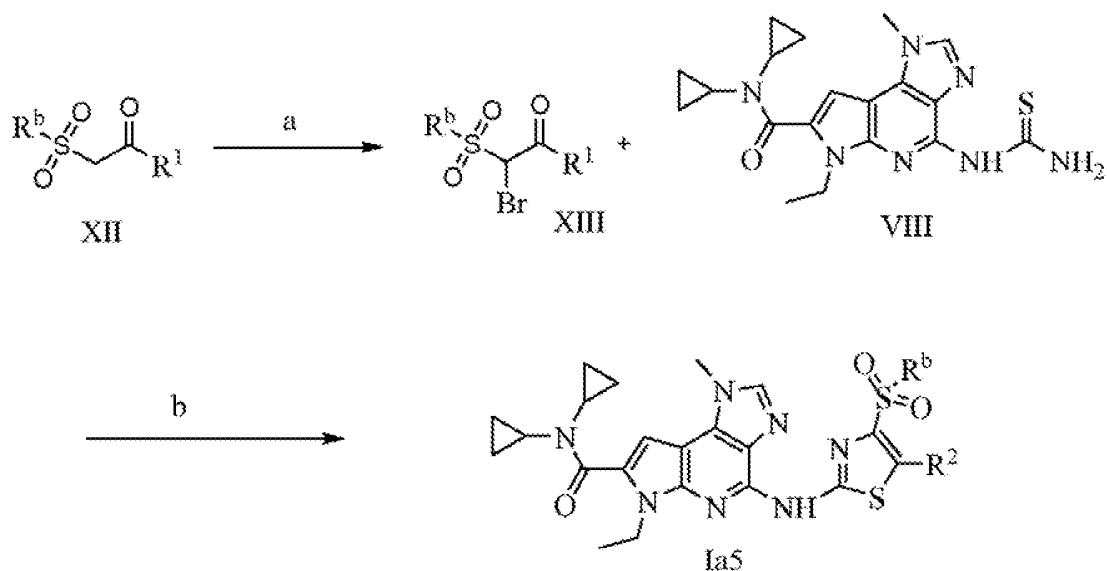
Como alternativa, o derivado tioureia VIII poderá ser convertido, à temperatura ambiente, em tiazole C-5 não substituído XI e depois halogenado directamente usando a fonte de halogéneo electrofílica ou através de metalação seguido de paragem com um agente de halogenação electrofílico (Esquema 5)



a) $BrCH_2COR_2$; b) Selectfluor ou NCS ou NBS ou NIS ou tBuLi seguido de Selectfluor ou NBS ou NCS.

Esquema 5

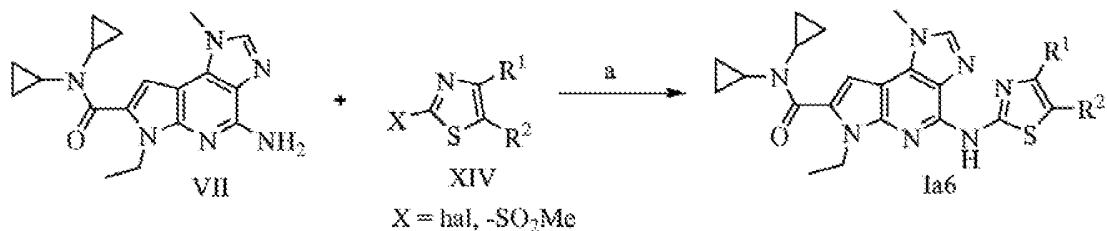
Os compostos da fórmula geral Ia5 em que R^1 é SO_2R^b poderão ser sintetizados usando a abordagem de síntese mostrada no Esquema 6



a) Br_2 -ácido acético; b) EtOH, calor

Esquema 6

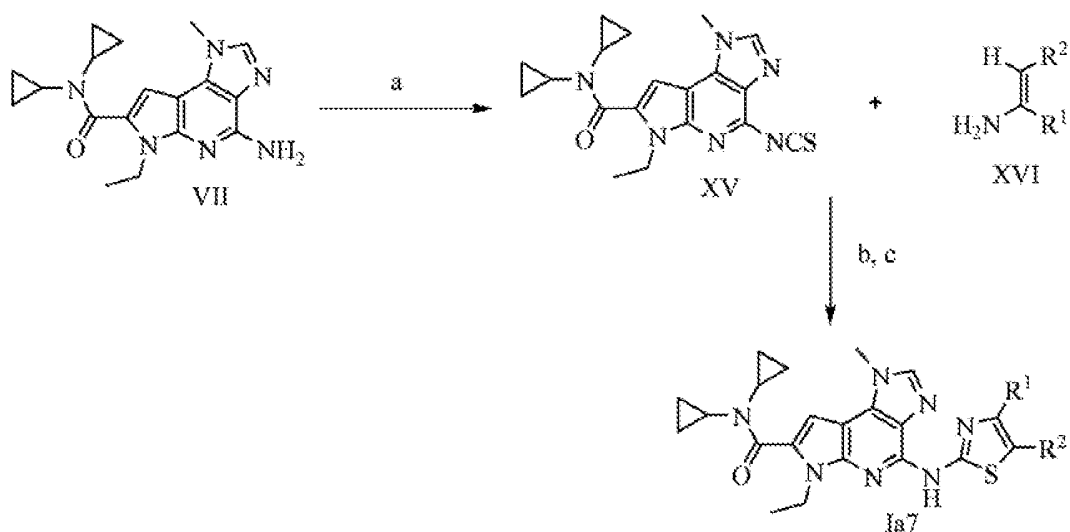
Os compostos com a fórmula geral Ia em que R^1 e R^2 combinam-se para formar um anel aromático ou heteroaromático poderão ser preparados usando o Esquema 7.



a) Catalisador Pd(0), NaOtBu, ligando fosfino, aquecer

Esquema 7

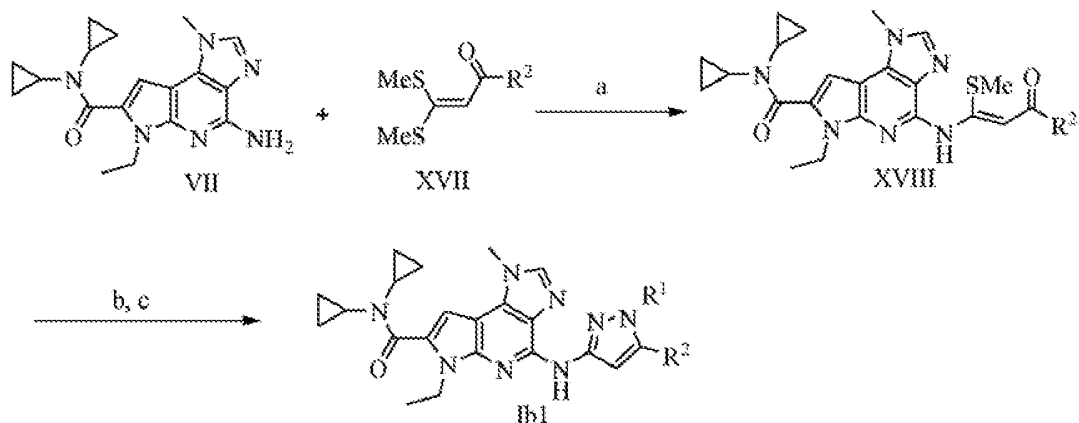
Como alternativa, estes compostos poderão ser preparados acoplando primeiro anilina ou heteroanilina (XVI) com o isotiocianato (XV) seguido de ciclização oxidativa (Esquema 8).



a) 1,1'-Tiocarbonildi-2(1H)-piridona; b) NaH; c) NIS

Esquema 8

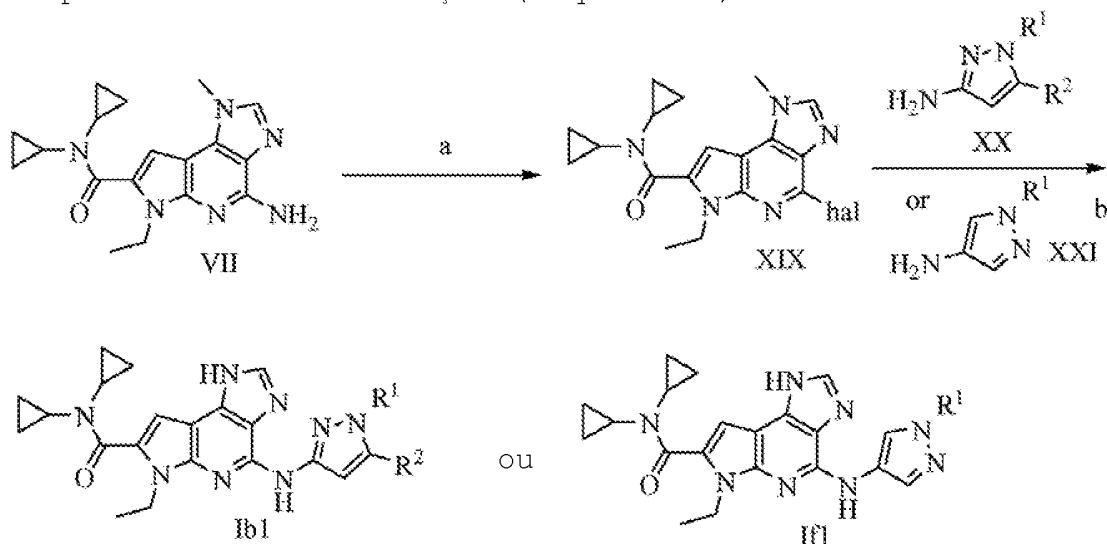
Os compostos da fórmula geral Ib1 poderão ser preparados usando a abordagem de síntese genérica descrita no Esquema 9. A anilina VII poderá ser combinada com a γ -ditiometilcetona composto XVII, (preparado usando o procedimento descrito à temperatura ambiente em Synlett, p 2331 (2008)) em condições básicas para dar XVIII. A condensação gradual do derivado hidrazina protegido com Boc dará o pirazole Ilb necessário.



a) NaH, THF; b) R¹N(Boc)NH₂, AcOH, 35-40°C; c) HCO₂H or TFA, 60°C

Esquema 9

Os compostos da fórmula geral Ib1 ou If1 e 1f poderão também ser preparados através da acoplagem do derivado halo C-4 (XIX) com um derivado 2-aminopirazole adequadamente substituído (XX) usando uma reacção catalisada por metais de transição (Esquema 10).

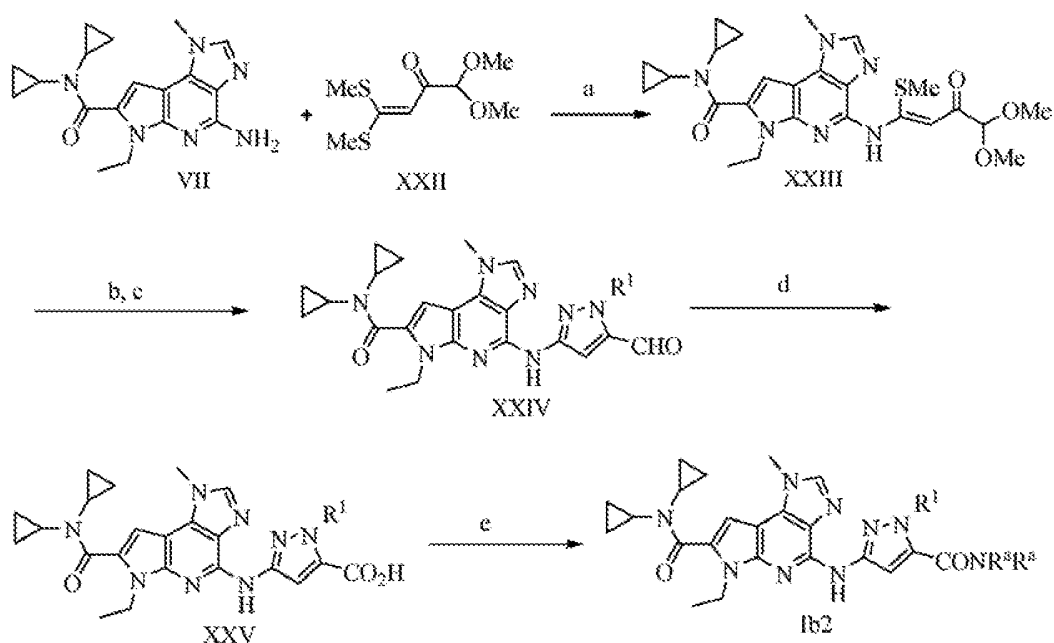


a) nitrito isoamílico, CH₂I₂ ou nitrito isoamílico, CH₂Br₂;

b) Pd₂(dba)₃, Xanphos CS₂CO₃

Esquema 10

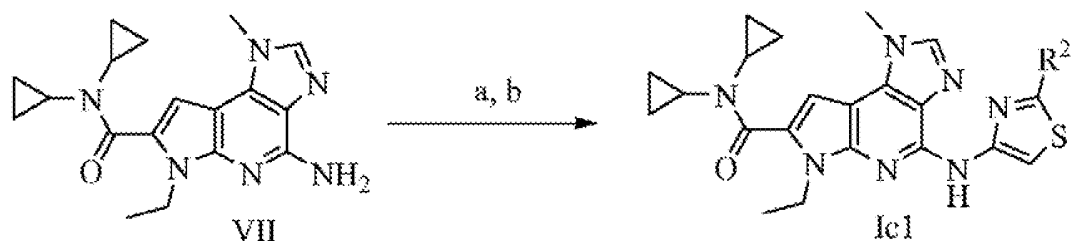
Os compostos da fórmula geral Ib2 em que o grupo R^2 é CONR^aR^a poderão ser sintetizados usando o Esquema 11. A anilina VII poderá ser combinada com o derivado γ -dithiometilcetona XXII, (preparado usando o procedimento de Tetrahedron, p 2631 (2003)) para dar o intermediário XXIII. A condensação gradual do derivado hidrazina protegido com Boc dará o aldeído de pirazole necessário XXIV. O aldeído poderá ser oxidado usando oxona ou hipoclorito de sódio para dar o ácido carboxílico XXV. A acoplagem do ácido XXV com amina dará a amida de pirazole Ib2.



a) NaH, THF, aquecer; b) $\text{R}^1\text{N}(\text{Boc})\text{NH}_2$, AcOH; c) TFA; d) oxona ou hipoclorito de sódio; e) CONR^aR^a , HATU, DIPEA

Esquema 11

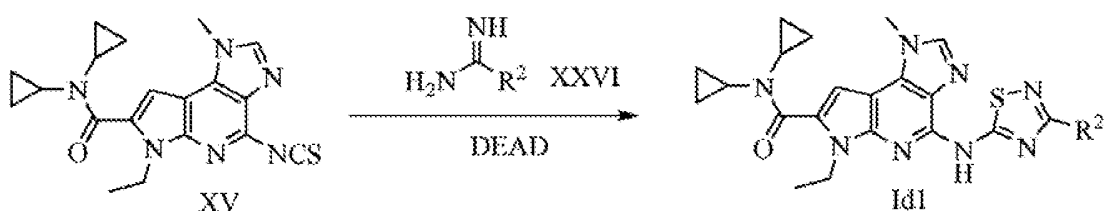
Os compostos da fórmula geral Ic1 poderão ser preparados usando o protocolo geral como se mostra no Esquema 12. A anilina VII poderá ser acoplada com cloreto de cloroacetilo e a amida resultante poderá ser tratada com tioamida (R^2CSNH_2) para dar thazole Ic1.



a) cloreto de cloro-acetilo, base; b) R^2CSNH_2

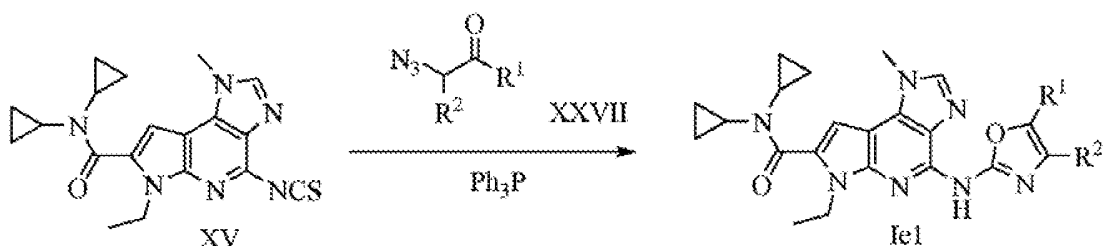
Esquema 12

Os compostos da fórmula geral Id1 poderão ser preparados de acordo com o Esquema 13. O derivado isotiocianato XV poderá ser combinado com amidina XXVI em condições de reacção de desidratação para dar 1,2,4-tiadiazole (Id1).



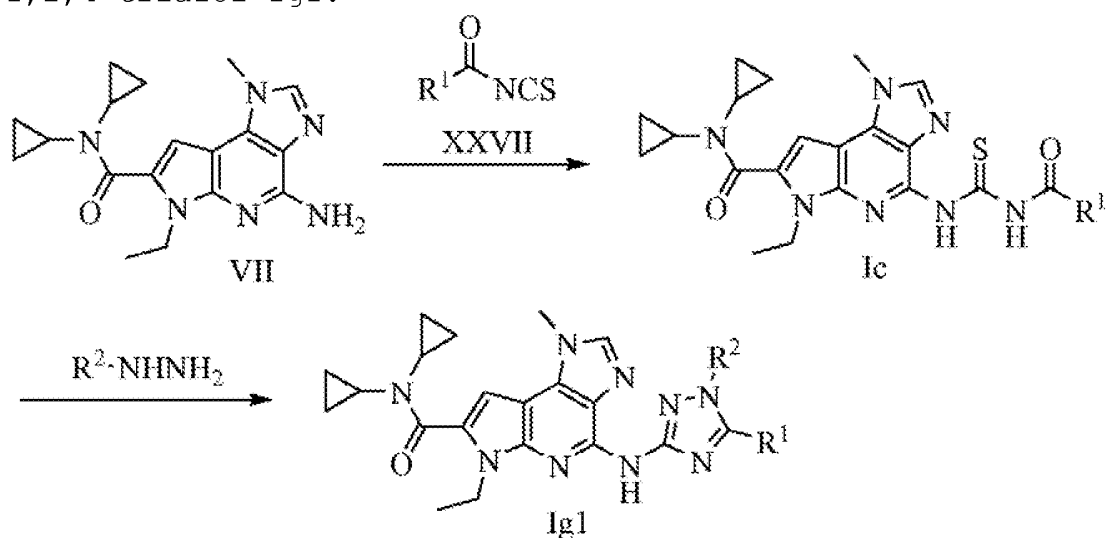
Esquema 13

Os compostos da fórmula geral Iel poderão ser preparados usando uma abordagem sintética como se mostra no Esquema 14. O isotiocianato XV poderá ser combinado com azida XXVII na presença de fosfino para dar 1,3-oxazole Iel.



Esquema 14

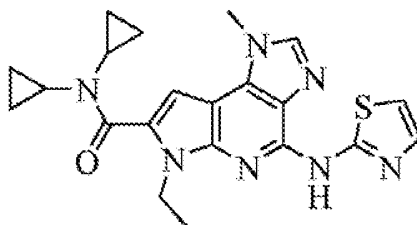
Os compostos da fórmula geral Ig1 poderão ser preparados usando uma abordagem de síntese como a mostrada no Esquema 15. A amina VII poderá ser combinada com o isotiocianato de acilo XXVII. O aciltioureido poderá ser condensado com o derivado hidrazina para dar o derivado 1,2,4-triazol Ig1.



Esquema 15

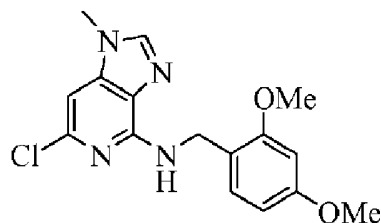
EXEMPLOS

Exemplo 1



***N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b]piridino-7-carboxamida**

1A Preparation of 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*] piridin-4-amina

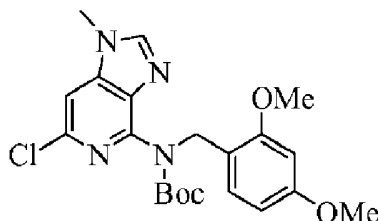


Num frasco de fundo redondo de 200 ml, 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (15 g, 74,2 mmol) (preparado de acordo com WO2006122137 exemplo **A1.5**) foi dissolvido em 2,4-dimetoxibenzilamina (25 ml, 166 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 110°C durante 3 h e arrefecida até à temperatura ambiente. Adicionou-se água e formou-se um precipitado sólido bronze. A filtração sob vácuo deu um sólido bronze. O sólido foi lavado com acetato de etilo e hexano para dar 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (23,459 g, 95 % de rendimento) como um sólido de cor creme.

MS (ESI) *m/z* 333,0 (*M*+*H*)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H, *J*=6,19 Hz), 7,06 (d, 1 H, *J*=8,25 Hz), 6,87 (s, 1 H), 6,55 (d, 1 H, *J*=2,47 Hz), 6,42 (dd, 1 H, *J*=8,52, 2,47 Hz), 4,54 (d, 2 H, *J*=5,77 Hz), 3,82 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H)

1B Preparação de 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo

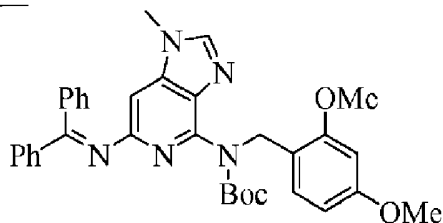


A uma solução de 6-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibenzil)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-amina (exemplo **1A**, 0,63 g, 1,893 mmol) em tetra-hidrofurano (38 ml) arrefecida até -78 °C, adicionou-se NaHMDS (1,0 M THF, 2,366 ml, 2,366 mmol) lentamente. . Após agitação a -78 °C durante 30 min, adicionou-se BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol). Retirou-se o banho frio e a reacção aqueceu até à temperatura ambiente durante a noite. Através de HPLC observou-se ~50% de conversão. A solução foi novamente arrefecida a -78°C. NaHMDS (1,0 M THF, 2,366 ml, 2,366 mmol) e a mistura agitada 30 min antes da adição de BOC₂O (0,483 ml, 2,082 mmol). Retirou-se o banho frio e a reacção foi aquecida até à temperatura ambiente 5 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo separado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 40g, eluindo com 50-100% de acetato de etilo/hexano para dar 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)-carbamato de *tert*-butilo (0,638 g, 78 % de rendimento) como um sólido branco espumoso.

MS (ESI) m/z 433,0 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H, $J=8,31$ Hz), 7,19 (s, 1 H), 6,38 (dd, 1 H, $J=8,31, 2,52$ Hz), 6,32 (d, 1 H, $J=2,52$ Hz), 5,13 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H)

1C Preparação de 2,4-dimetoxibenzil(6-(difenilmetileneamino)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



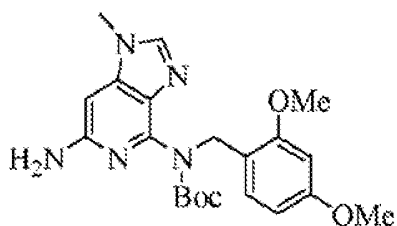
Dioxana anidra (4 ml) foi adicionada a uma mistura de 6-cloro-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo **1B**, 0,638 g, 1,474 mmol), benzofenona imina (0,297 ml, 1,769 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,270 g, 0,295 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,256 g, 0,442 mmol) e carbonato de cério (0,672 g, 2,063 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 90°C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 40g eluindo com 50-100% acetato de

etilo/hexano para dar 2,4-dimetoxibenzil(6-(difenilmetilenoamino)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,757 g, 89 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 414,0 ($M-CPh_2+2H$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,67 (dd, 2 H, $J=8,56, 1,51$ Hz), 7,44 – 7,60 (m, 3 H), 7,25 (d, 1 H, $J=8,31$ Hz), 6,96 – 7,11 (m, 4 H), 6,87 (s, 1 H), 6,46 (d, 1 H, $J=2,52$ Hz), 6,33 (dd, 1 H, $J=8,56, 2,27$ Hz), 4,52 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 1,25 (s, 9 H)

1D Preparação de 6-amino-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo



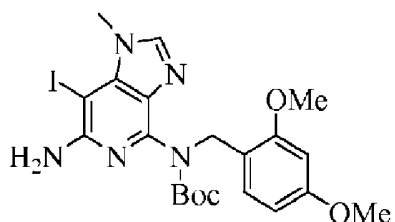
Num frasco de 1000 ml de fundo redondo, 2,4-dimetoxibenzil(6-(difenilmetileneamino)-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (exemplo 1C, 9,2 g, 15,93 mmol) foi agitado em THF (50 ml). Adicionou-se HCl 1N (33 ml). Após 2 min, a reacção foi parada com NaOH 1N (65 ml) e acetato de etilo (100 ml). A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi seco sob vácuo durante

1 h e triturado com éter (4x). Isolou-se 6-amino-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (6,587 g, 15,93 mmol, 100 % de rendimento) como um sólido creme. O material foi usado sem qualquer purificação posterior.

MS (ESI) *m/z* 413,0 (*M*+*H*)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H, *J*=8,31 Hz), 6,44 (d, 1 H, *J*=2,27 Hz), 6,35 (dd, 1 H, *J*=8,56, 2,27 Hz), 6,25 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,63 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H)

1E Preparação de 6-amino-7-iodo-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo



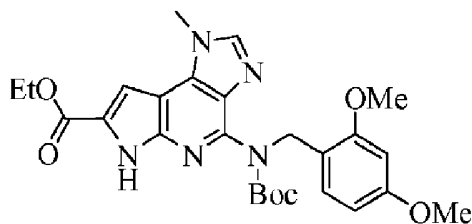
Num frasco de fundo redondo, 6-amino-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo **1D**, 7,887 g, 19,08 mmol) foi dissolvido em MeCN (200 ml) e arrefecido até 0 °C. *N*-Iodo-succinimida (4,51 g, 20,03 mmol) foi dissolvido no restante MeCN (50 ml) e adicionado gota a gota à mistura de reacção durante 40 min. A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante mais 10 min e foi parada com 2 M hidrogenossulfito

de sódio (125 ml). Agitação e a temperatura foram mantidas durante 50 min. A mistura foi transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 120g, eluindo com 20-100% acetato de etilo/ CH_2Cl_2 para dar 6-amino-7-iodo-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (8,436 g, 82 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 539,0 (M)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H, $J=8,06$ Hz), 6,43 (d, 1 H, $J=2,52$ Hz), 6,31 – 6,39 (m, 1 H), 5,73 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 1,30 (s, 9 H)

1F Preparação de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxilato de etilo



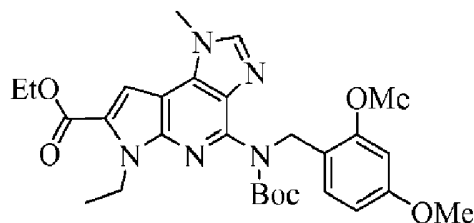
A um frasco contendo 6-amino-7-iodo-1-metil-1H-

imidazo[4,5-c]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo 1E, , 3,49 g, 6,47 mmol) em DMA (43,1 ml) adicionou-se Pd₂(dba)₃ (0,474 g, 0,518 mmol), piruvato de etilo (7,22 ml, 64,7 mmol) e *N*-metildiciclo-hexilamina (2,77 ml, 12,94 mmol). A mistura de reacção foi aspergida com árgon durante 10 min e aquecida a 60°C, 6 h. Verificou-se que a reacção estava completa por LCMS. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e NaHCO₃ aquoso saturado. A emulsão resultante foi filtrada sob vácuo através de uma almofada de Celite e transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa de LiCl a 10% (2X). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo castanho foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 120g com 40-80% de acetato de etilo/hexano para dar 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxilato de etilo (2,830 g, 86 % de rendimento).

MS (ESI) m/z 510,0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,83 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H, J=8,31 Hz), 7,39 (d, 1 H, J=2,27 Hz), 6,40 (dd, 1 H, J=8,44, 2,39 Hz), 6,32 (d, 1 H, J=2,52 Hz), 5,16 (s, 2 H), 4,43 (q, 2 H, J=7,05 Hz), 4,09 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 1,43 (t, 3 H, J=7,18 Hz), 1,40 (s, 9 H)

1G Preparação de 4-(tert-butoxicarbonil(2,4-dimetoxiben-
zil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirro-
lo[2,3-b]piridino-7-carboxilato de etilo



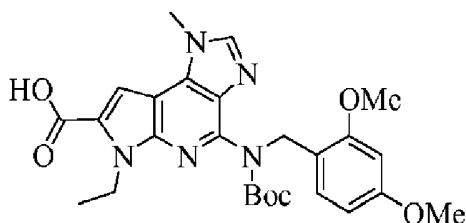
A uma solução de 4-(tert-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxilato de etilo (exemplo 1F, 5,046 g, 9,90 mmol) em DMF (49,5 ml) adicionou-se iodeto de etilo (1,601 ml, 19,81 mmol) e carbonato de cézio (6,45 g, 19,81 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 60°C, 60 min e arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e filtrada sob vácuo para remover o carbonato de cézio. Adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso saturado e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10% de cloreto de lítio (3x), secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto foi usado no passo seguinte.

MS (ESI) m/z 538,1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,79 (s, 1H), 7,62 (d, 1 H J=8,28 Hz), 7,43 (s, 1 H), 6,39 (dd, 1 H, J=8,41, 2,38 Hz), 6,32 (d, 1 H, J=2,26 Hz), 5,20 (s, 2 H),

4,79 (q, 2 H, J=7,03 Hz), 4,41 (q, 2 H, J=7,28 Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 1,44 (t, 3 H, J=7,15 Hz), 1,41 (s, 9 H), 1,37 (t, 3 H, J=7,03 Hz)

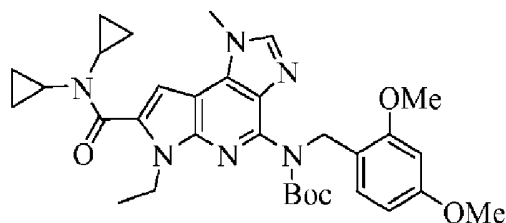
1H Preparação do ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxílico



A uma solução de 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxilato de etilo (exemplo **1G**, 5,32 g, 9,9 mmol) em etanol (49,5 ml) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1N (49,5 ml). A mistura de reacção foi aquecida a 60°C, 3 h, e arrefecida até à temperatura ambiente. Removeu-se o etanol através de concentração *in vacuo*. O resíduo foi acidificado com HCl 1N e o produto foi colhido através de filtração sob vácuo. Isolou-se o ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil(2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxílico (4,3 g, 8,44 mmol, 85 % de rendimento em dois passos) como um sólido branco após secagem sob vácuo.

MS (ESI) m/z 510,0 (M+H)

1I Preparação de 7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo

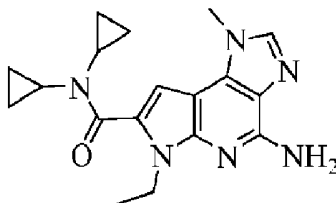


A uma mistura do ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil-(2,4-dimetoxibenzil)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxílico (exemplo 1H, 0,89 g, 1,747 mmol) em acetonitrilo (17,47 ml) adicionou-se cloreto de diciclopropilamina (0,303 g, 2,271 mmol), *N*-metilmorfolina (0,499 ml, 4,54 mmol), DMAP (0,021 g, 0,175 mmol) e HATU (0,797 g, 2,096 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 5 h e aquecida a 50°C durante 45 min. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente. O acetonitrilo foi removido *in vacuo* e o resíduo foi separado entre bicarbonato de sódio aquoso saturado e diclorometano. A fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O sólido bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 80 g eluindo com 1-4% MeOH/CH₂Cl₂ para dar 7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 78 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 589,0 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H, $J=8,28$ Hz), 6,85 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H, $J=8,41, 2,38$ Hz), 6,33 (d, 1 H, $J=2,51$ Hz), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (q, 2 H, $J=7,03$ Hz), 4,02 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 2,77-2,85 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,39 (t, 3 H, $J=7,40$ Hz), 0,80-0,89 (m, 4 H), 0,72 - 0,78 (m, 4 H)

1J Preparação de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



A uma solução de 7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-il(2,4-dimetoxibenzil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo 1I, 2,66 g, 4,51 mmol) em diclorometano (33,8 ml) adicionou-se TFA (11,28 ml). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 45 min e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi separado entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada *in vacuo*. O sólido bruto foi

purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 40g eluindo com 4-10% MeOH/CH₂Cl₂ para 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (1,2 g, 3,55 mmol, 79 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) *m/z* 339,2 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,51 (q, 2 H *J*=7,13 Hz), 4,04 (s, 3 H), 2,89 - 2,98 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H), 0,82 - 0,91 (m, 4 H), 0,70 - 0,81 (m, 4 H)

1 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

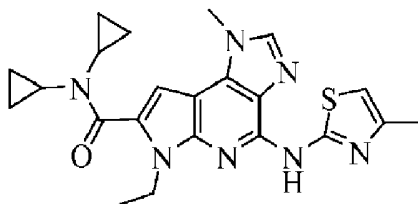
A uma mistura de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 30 mg, 0,089 mmol), 2-bromotiazole (11,98 μ l, 0,133 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,18 mg, 0,013 mmol), BINAP (24,84 mg, 0,040 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (13,63 mg, 0,142 mmol) adicionou-se PhMe (887 μ l). A mistura foi aspergida com árgon durante 5 min e aquecida a 85°C durante 5,5 h. A mistura de reacção foi filtrada através de uma camada de Celite e concentrado. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

(4 mg, 10,49% de rendimento) juntamente com algum material de partida recuperado.

MS (ESI) m/z 423,0 (M+H)

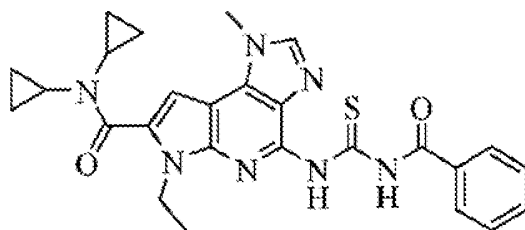
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,47 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 3,57$ Hz), 4,63 (q, 2H, $J = 6,87$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,88 - 2,99 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,64 - 0,70 (m, 4H)

Exemplo 2



***N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

2A Preparação de 4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

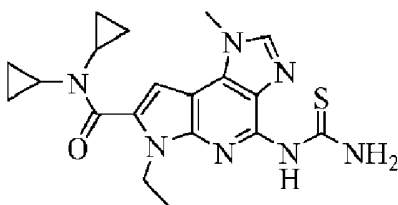


Uma solução de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 234 mg, 0,69 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,1 ml, 0,83 mmol) em acetona (3 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reacção foi arrefecida a 0°C e adicionou-se água. O sólido castanho resultante foi colhido por filtração e seco ao ar para dar 4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazol 4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (306 mg, 88% de rendimento)

MS (ESI) *rt* = 1,86 min, *m/z* 502 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (br. s., 1H) 7,99 – 8,07 (m, 2 H) 7,64 – 7,74 (m, 1H) 7,58 (t, *J*=7,65 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1H) 4,47 (br. s., 2 H) 4,11 (s, 3 H) 2,90 – 2,99 (m, 2 H) 2,08 (s, 1H) 1,28 (br. s., 3 H) 0,64 – 0,81 (m, 8 H).

2B Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida



4-(3-benzoiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazol 4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-

7-carboxamida (exemplo 2A, 306 mg, 0,61 mmol) e NaOH 1N (10 ml, 10,00 mmol) em 10 ml de EtOH foram aquecidos a 60°C durante 1 h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada. A solução aquosa remanescente foi extraída (3x) com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia em gel de sílica (diclorometano/metanol 0-4%) deu *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida como um sólido amarelo (199 mg, 82% de rendimento).

MS (ESI) m/z 398 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 11,02 (br. s., 1H) 9,27 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,52 (q, *J*=7,12 Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 1,45 (t, *J*=7,15 Hz, 3 H) 0,73 - 0,97 (m, 8 H).

2 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

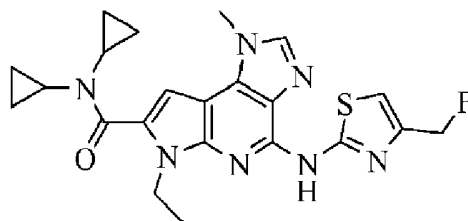
N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**, 40 mg, 0,10 mmol) e cloro-acetona (62,4 mg, 0,40 mmol) em EtOH (2 ml) foram aquecidos a 80°C durante 20 min. A reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e o solvente removido *in vacuo*. Adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa extraída (3x) com diclorometano.

As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (diclorometano/metanol 0-7%) para dar *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (9 mg, 12% de rendimento) como um sólido branco.

MS (CI) *m/z* 436,1 (M+H)

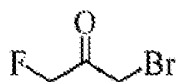
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, *J*= 7,19 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, *J*= 7,15 Hz), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,70 (m, 4H)

Exemplo 3



N,N-díciclopropil-6-etil-4-(4-(fluorometil) tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

3A Preparação de 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona



Brómio (0,36 ml, 7,02 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 1-fluoropropan-2-ona (0,51 ml, 7,02 mmol) em tetracloreto de carbono (25 ml). A solução foi aquecida a 45°C durante 3h. A reacção foi arrefecida à temperatura ambiente e parada com água. Quando da extracção com diclorometano (3x), as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. A purificação por cromatografia em gel de sílica (0-20% EtOAc/hexanos) deu 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona como um óleo amarelo (118 mg, 65%).

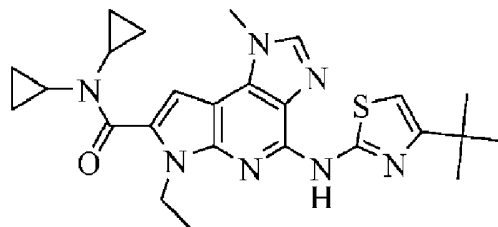
¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 5,14 (s, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 4,10 (d, *J*=2,86 Hz, 2 H).

3 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-(fluorometil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparou-se a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) e 1-bromo-3-fluoropropan-2-ona (exemplo **3A**) usando o mesmo procedimento de **2**.

MS (ESI) *rt* = 1,94 min, *m/z* 454 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 9,34 (br. s., 1H) 7,75 (s, 1H) 6,96 (d, *J*=3,52 Hz, 1H) 6,90 (s, 1H) 5,27 - 5,53 (m, 2 H) 4,75 (q, *J*=7,12 Hz, 2 H) 3,98 - 4,11 (m, 3H) 2,76 - 2,91 (m, 2 H) 1,54 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

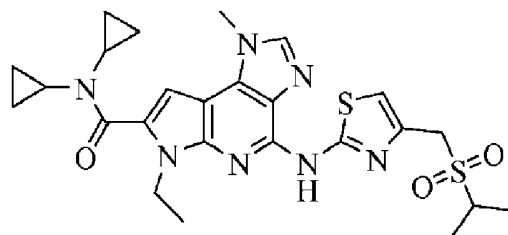
Example 4

4-(4-*tert*-butylthiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparou-se a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) e 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona usando o mesmo procedimento descrito para **2**.

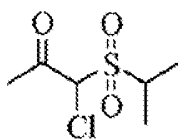
MS (ESI) *rt* = 1,99 min, *m/z* 478 (*M*+*H*).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,74 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,74 (q, *J*=7,03 Hz, 1H) 4,04 (s, 3 H) 2,77 - 2,90 (m, 2 H) 1,53 (t, *J*=7,03 Hz, 3 H) 1,37 (s, 9 H) 0,70 - 0,96 (m, 8 H).

Exemple 5

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-(isopropilsulfonilmetil) tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

5A Preparação de 1-cloro-1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona



Cloreto de sulfurilo (0,248 ml, 3,05 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona (418 mg, 2,55 mmol) em 1:1 AcOH/DCM (16 ml) a 0°C. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 4h. O solvente foi removido *in vacuo*, depois diluído com diclorometano. A fase orgânica foi lavada (2X) com solução saturada de NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para dar 800 mg de um óleo incolor. O material foi usado sem purificação adicional.

¹H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 5,19 (s, 1 H) 3,65 (dt, *J*=13,66, 6,90 Hz, 1H) 2,56 (s, 3 H) 1,45 (dd, *J*=6,94, 3,05 Hz, 6 H).

5 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-(isopropilsulfonilmetil)tiazol-2-ilaminol-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

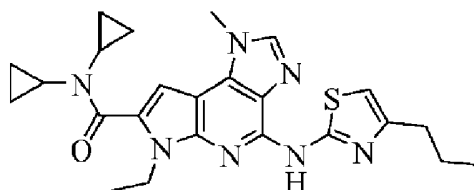
Preparou-se a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-

1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) e 1-cloro-1-(isopropilsulfonil)propan-2-ona (exemplo 5A) usando o mesmo procedimento descrito para **2**.

MS (ESI) $rt = 1,84$ min, m/z 542 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,82 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,73 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,35 (s, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,36 (quin, $J=6,88$ Hz, 1H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 1,53 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,43 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H) 0,74 - 0,92 (m, 8 H).

Example 6

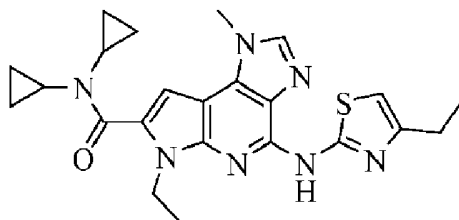


***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-propiltiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparou-se a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) e 1-bromopentan-2-ona usando o mesmo procedimento descrito para **2**.

MS (ESI) $rt = 1,94$ min, m/z 464 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,43 - 9,78 (m, 1H) 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,48 (s, 1H) 4,75 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 2,68 (t, $J=7,37$ Hz, 2 H) 1,76 (dq, $J=14,94, 7,42$ Hz, 2 H) 1,53 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,01 (t, $J=7,26$ Hz, 3 H) 0,69 - 0,94 (m, 8 H).

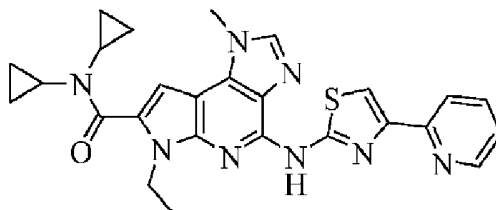
Exemplo 7

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-etiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparou-se a partir de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) e 1-bromobutan-2-ona usando o mesmo procedimento descrito para 2.

MS (ESI) m/z 450 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,71 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 6,49 (s, 1H) 4,75 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,80 - 2,88 (m, 2 H) 2,75 (q, $J=7,45$ Hz, 1H) 1,54 (t, $J=7,15$ Hz, 2 H) 1,33 (t, $J=7,40$ Hz, 2 H) 0,82 (br. s., 8 H).

Exemplo 8

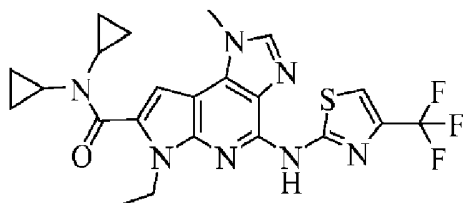
***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(piridin-2-il) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Uma solução de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 70 mg, 0,21 mmol) e isotiocianato de benzoílo (36 µl, 0,27 mmol) em acetona (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. O solvente foi removido *in vacuo*, o resíduo foi suspenso em EtOH (1,5 ml) e adicionou-se K₂CO₃ (40 mg, 0,290 mmol). A reação foi aquecida a 60°C durante 3 h. Quando do arrefecimento à temperatura ambiente, adicionou-se 2-bromo-1-(piridin-2-il)etanona, hidrobrometo (139,4 mg, 0,50 mmol) e a reação foi aquecida a 80°C durante 24 h. A mistura de reação foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (0-7% MeOH/diclorometano). Uma segunda purificação por HPLC preparativa deu 10,2 mg (10% de rendimento) de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(piridin-2-il) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida como um sólido castanho.

MS (ESI) $rt = 1,78$ min, m/z 499 (M+H).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 10,9 (s, 1H), 8,2 (bs, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,77 (q, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,52-2,81 (m, 7H).

Exemplo 9

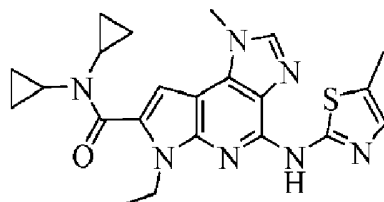


Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(trifluorometil)tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida.

MS (ESI) m/z 490,0 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,74 - 0,80 (m, 4H), 0,64 - 0,71 (m, 4H)

Exemplo 10**Preparação de N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

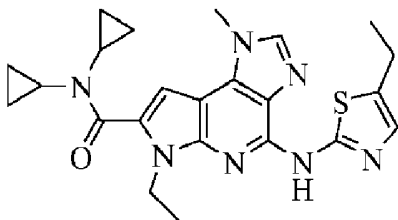
4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 86,3 mg, 0,255 mmol) foi dissolvido em acetona e adicionou-se isotiocianato de benzoílo (37,8 μ l, 0,281 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2. O solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em etanol (1500 μ l) e adicionou-se K_2CO_3 (49,3 mg, 0,357 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 60°C durante 3 h. Adicionou-se 2-bromopropanal (45,4 mg, 0,332 mmol). Após 3 h, adicionou-se mais 2-bromopropanal (~100 mg). Agitou-se a 60°C durante 16 h. Adicionou-se mais 2-bromopropanal e a mistura de reacção foi agitada a 60°C 3^h. O etanol foi removido através de concentração *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 12 g, eluindo com 2-10% MeOH/ CH_2Cl_2). Conseguiu-se purificação adicional através de HPLC preparativa. Isolou-se N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]pi-

ridino-7-carboxamida (20 mg, 17,47% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 436,0 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,56 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J=6,78$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,87 – 2,99 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,35 – 1,46 (m, 3H), 0,72 – 0,81 (m, 4H), 0,59 – 0,71 (m, 4H)

Exemplo 11



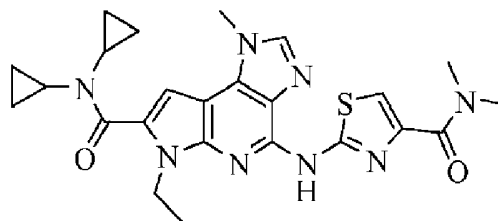
N,N-diciclopropil-6-etil-4-(5-etiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparou-se a partir de 2-bromobutanal e 4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo 1J) usando o mesmo procedimento do exemplo 8.

MS (ESI) rt = 1,86 min, m/z 450 (M+H).

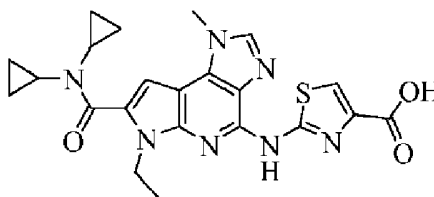
^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,91 – 9,22

(m, 1H) 7,71 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (q, $J=6,94$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 2,80 - 2,89 (m, 4 H) 1,55 (t, $J=5,00$ Hz, 3 H) 1,37 (t, $J=7,49$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,92 (m, 8 H).

Exemplo 12

2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N-dimetiltiazole-4-carboxamida

12A Preparação do ácido 2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-4-carboxílico



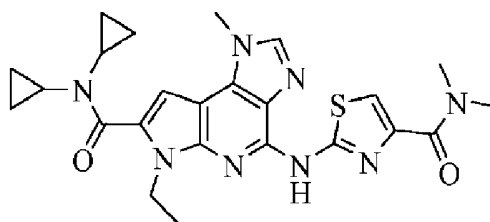
4-amino-N,N-dicyclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (**1J**, 300 mg, 0,89 mmol) e isotiocianato de benzoílo (0,16 ml, 1,15 mmol) em acetona (4 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 1,5 h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo ressuspenso em EtOH (6 ml). Adicionou-se K_2CO_3 (172 mg, 1,241 mmol) e a reacção foi aquecida a

60°C durante 3h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionado 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (692 mg, 3,55 mmol). A reacção foi aquecida a 70°C durante a noite. Quando completado o passo de ciclizção, adicionou-se NaOH 1M (6,3 ml, 6,30 mmol) à mistura de reacção e aqueceu-se a 60°C durante 4 h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente removido sob vácuo. A restante solução aquosa foi acidificada a pH 1 e o precipitado removido por filtração sob vácuo, lavagem com água, EtOAc e depois diclorometano para dar o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-4-carboxílico (325 mg ,79% de rendimento) como um sólido castanho.

MS (ESI) rt = 1,85 min, m/z 466 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,63 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,36 (br. s., 1H) 2,89 - 2,99 (m, 2 H) 1,40 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 0,61 - 0,83 (m, 8 H).

12 Preparação de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N-dimetiltiazole-4-carboxamida



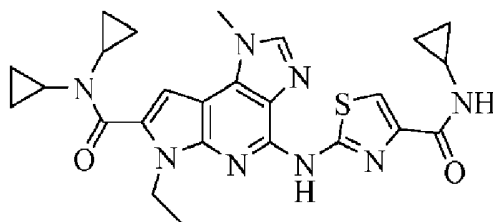
Ao ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-4-carboxílico (exemplo **12A**, 44 mg, 0,095 mmol) em DMF (2 ml) adicionou-se HATU (108 mg, 0,284 mmol), DIPEA (0,066 ml, 0,378 mmol) e dimetilamina (0,013 ml, 0,189 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h, depois o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazole-4-carboxamida (10 mg, 21% de rendimento) como um sólido castanho.

MS (ESI) m/z 493 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 9,45 (br. s., 1H) 7,81 (s, 1H) 7,43 (s, 1H) 6,90 (s, 1H) 4,74 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,31 (br. s., 3 H) 3,13 (br. s., 3 H) 2,75 - 2,90 (m, 2 H) 1,54 (t, $J=7,15$ Hz, 3 H) 0,65 - 0,96 (m, 8 H).

Os exemplos **13-17** foram preparados usando o procedimento descrito no exemplo **12**

Exemplo 13

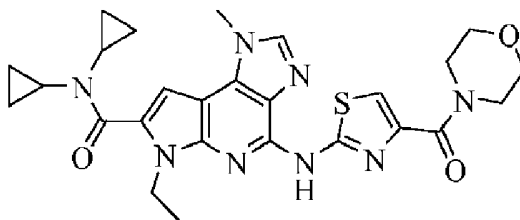


***N*-ciclopropil-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino) tiazole-4-carboxamida**

MS (ESI) *rt* = 1,99 min, *m/z* 505 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,07 (s, 1H) 7,74 (s, 1H) 7,26 (s, 1H) 4,73 (q, *J*=7,03 Hz, 1H) 4,13 (s, 3H) 2,94 - 3,04 (m, 2H) 2,85 - 2,93 (m, 1H) 1,51 (t, *J*=7,03 Hz, 2H) 0,67 - 0,95 (m, 12H).

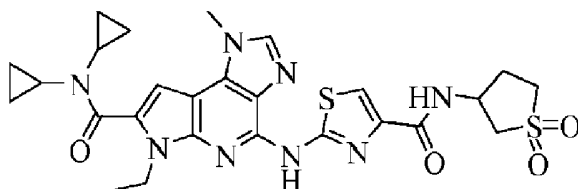
Exemplo 14



***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-(morfolino-4-carbonil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

MS (ESI) *rt* = 1,87 min, *m/z* 535 (M+H).

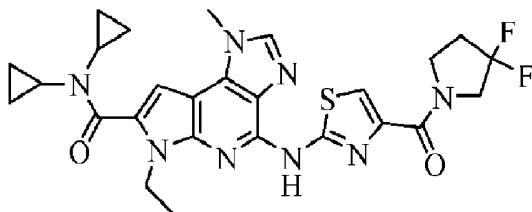
¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,21 (br. s., 1H) 7,76 (s, 1H) 7,56 (s, 1H) 6,81 - 6,94 (m, 1H) 4,74 (q, *J*=7,11 Hz, 2H) 4,07 (s, 3H) 3,79 (br. s., 4H) 3,50 (d, *J*=4,52 Hz, 2H) 2,74 - 2,90 (m, 2H) 1,60 (s, 2H) 1,54 (t, *J*=7,03 Hz, 3H) 0,70 - 0,94 (m, 8H).

Exemplo 15

***N,N*-diciclopropil-4-((4-((1,1-dioxidotetraidro-3-tiofenil)-carbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

MS (ESI) *rt* = 1,88 min, *m/z* 583 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 9,31 (br. s., 1H) 7,77 (s, 1H) 7,69 – 7,75 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 4,85 – 4,99 (m, 1H) 4,64 – 4,81 (m, 2 H) 4,07 (s, 3H) 3,45 – 3,61 (m, 2 H) 3,35 (br. s., 1H) 3,19 (dt, *J*=13,36, 8,12 Hz, 2 H) 2,75–2,91 (m, 2 H) 2,57 – 2,72 (m, 1H) 2,42 (ddd, *J*=14,49, 7,53, 7,34 Hz, 1H) 1,54 (t, *J*=6,90 Hz, 3 H) 0,69 – 0,94 (m, 8 H)

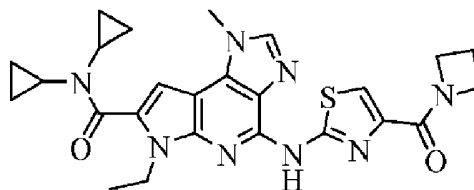
Exemplo 16

***N,N*-diciclopropil-4-(4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)thiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b]piridino-7-carboxamida**

MS (ESI) r_t = 2,05 min, m/z 555 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,00 (s, 1H) 7,73 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,19 (s, 1H) 4,68 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,51 (t, $J=12,80$ Hz, 1H) 4,34 (t, $J=7,40$ Hz, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3,96 (t, $J=13,18$ Hz, 1H) 3,86 (t, $J=7,65$ Hz, 1 H) 2,87 - 3,02 (m, 2 H) 2,34 - 2,59 (m, 2 H) 1,45 (t, $J=6,90$ Hz, 3 H) 0,72 - 0,95 (m, 8 H).

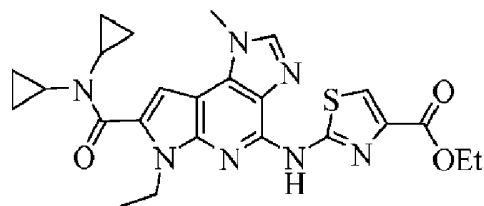
Exemplo 17



(4-(Azetidina-1-carbonil)thiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b] piridino-7-carboxamida

MS (ESI) r_t = 1,95 min, m/z 505 (M+H).

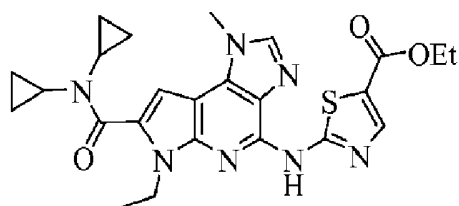
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,03 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 7,21 (s, 1 H) 4,78 (t, $J=7,53$ Hz, 2 H) 4,69 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,19 (t, $J=7,78$ Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 2,95 (ddd, $J=7,22, 3,45, 3,14$ Hz, 2 H) 2,27 - 2,48 (m, 2 H) 1,47 (t, $J=7,03$ Hz, 3 H) 0,69 - 0,93 (m, 8 H).

Exemplo 18**2-(7-(dicyclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino) tiazole-4-carboxilato de etilo**

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando bromopiruvato de etilo e *N,N*-dicyclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (example **2B**) para dar 2-(7-(dicyclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino) tiazole-4-carboxilato de etilo como um sólido amarelo.

MS (ESI) m/z 494,1 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,42 (br s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (q, 2H), 4,30 (q, 2H, $J = 7,15$ Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,01$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,74 - 0,80 (m, 4H), 0,64 - 0,70 (m, 4H)

Exemplo 19

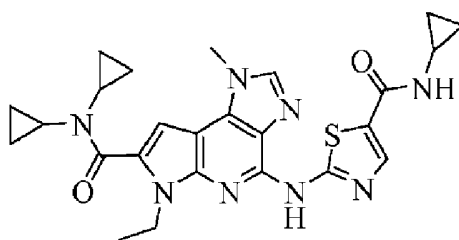
2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino) tiazole-5-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 2-cloro-2-formilacetato de etilo e *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**) para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxilato de etilo (18,5 mg, 17 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 494,0 (M+H)

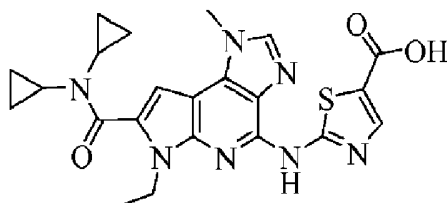
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,95 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, $J=7,19$ Hz), 4,28 (q, 2H, $J=7,19$ Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88 - 3,00 (m, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=7,03$ Hz), 1,32 (t, 3H, $J=7,15$ Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,70 (m, 4H)

Exemplo 20



***N*-ciclopropil-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-tiazole-5-carboxamida**

20A Preparação do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxílico



A uma solução de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxilato de etilo (**exemplo 19**, 14,6 mg, 0,030 mmol) em EtOH (296 µl) adicionou-se solução aquosa de NaOH 1 N (296 µl). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 3 h e agitada a 50°C 18 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o etanol por concentração sob vácuo. O resíduo foi acidificado com HCl 1N e o produto sólido foi colhido por filtração. Isolou-se o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxílico como um sólido amarelo claro que foi usado bruto na reacção seguinte.

MS (ESI) m/z 465.9 (M+H)

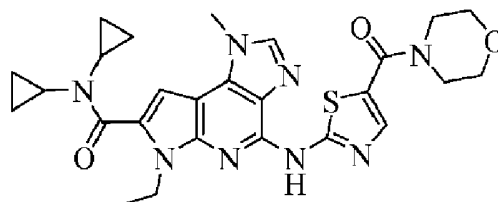
20 Preparação de N-ciclopropil-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-5-carboxamida

A uma mistura do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-5-carboxílico (exemplo 20A, 13,97 mg, 0,030 mmol) em DMF (300 µl) adicionou-se ciclopropilamina (4,16 µl, 0,060 mmol), HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) e Base de Hünig (15,72 µl, 0,090 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente 1 h e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em MeOH e purificado por HPLC preparativa. Isolou-se N-ciclopropil-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-5-carboxamida (3 mg, 19,82 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 505,0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, J= 7,11 Hz), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 3,00 (m, 2H), 2,76 (tq, 1H, J= 7,25, 3,70 Hz), 1,41 (t, 3H, J= 7,03 Hz), 0,74 - 0,81 (m, 4H), 0,64-0,72 (m, 6H), 0,51 - 0,59 (m, 2H)

Exemplo 21



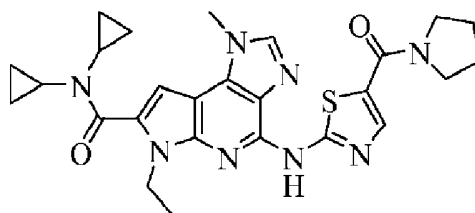
***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(morfolino-4-carbonil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Este composto foi preparado de acordo com o Exemplo 20 usando morfolina e o ácido 2-(7-(diciclopropil-carbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxílico (exemplo **20A**) para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(morfolino-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 535.1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,79 - 7,93 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,74 (q, 2H, $J=7,28$ Hz), 4,12 (s, 3H), 3,81 - 3,88 (m, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 2H), 2,91 - 3,02 (m, 2H), 1,52 (t, 3H, $J=7,15$ Hz), 0,83 - 0,93 (m, 4H), 0,72-0,84 (m, 4H)

Exemplo 22



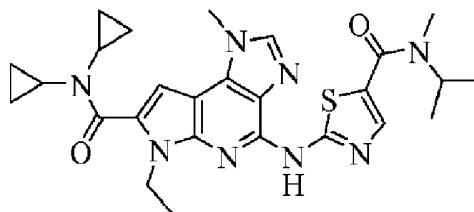
***N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(pirrolidina-1-carbonil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Este composto foi preparado de acordo com o Exemplo 20 usando pirrolidina e o ácido 2-(7-(díciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)tiazole-5-carboxílico (exemplo **20A**) para dar *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-(pirrolidina-1-carbonil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

MS (ESI) m/z 519,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,71 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,88 - 0,95 (m, 4H), 0,80 - 0,86 (m, 4H)

Exemplo 23



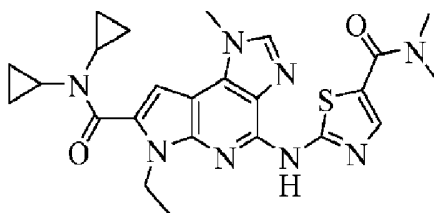
2-(7-(díciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*-isopropil-*N*-metiltiazole-5-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o Exemplo 20 usando N-metilpropan-2-amina e o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-5-carboxílico (exemplo **20A**) para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-isopropil-N-metiltiazole-5-carboxamida.

MS (ESI) m/z 521,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,68 (s, 1H), 7,87 (s., 1H), 7,32 (s, 1H), 4,74 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,18 (br. s., 3H), 2,99 - 3,06 (m, 2H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,89 - 0,96 (m, 4H), 0,81 - 0,88 (m, 4H)

Exemplo 24



2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N-dimetiltiazole-5-carboxamida

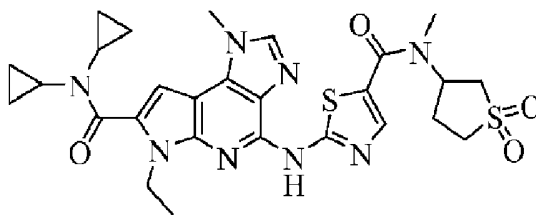
Este composto foi preparado de acordo com o

Exemplo **20** usando *N,N*-dimetilamina e o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)thiazole-5-carboxílico (exemplo **20A**) para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N,N*-dimetiltiazole-5-carboxamida.

MS (ESI) m/z 493,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,56 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,72 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,15 - 3,45 (br. s, 6 H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,88 - 0,95 (m, 4H), 0,80 - 0,86 (m, 4H)

Exemplo 25



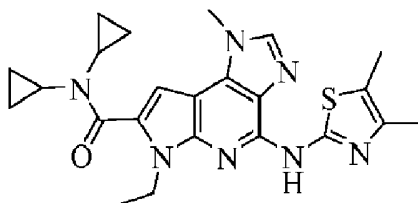
2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*-(1,1-Dioxo-tetra-hidrotiofen-3-il)-*N*-metiltiazole-5-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 20.

MS (ESI) m/z 597,0 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,74 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,34 - 5,45 (m, 1H), 4,78 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,49 - 3,59 (m, 1H), 3,22 - 3,33 (m, 1H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,47 - 2,66 (m, 2H), 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 - 1,45 (M, 1H), 0,91 - 0,99 (m, J = 6,5 Hz, 4H), 0,83 - 0,90 (m, 4H)

Exemplo 26

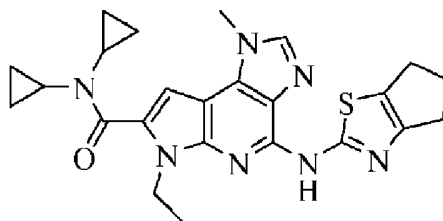


***N,N*-diciclopropil-4-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-bromo-2-butanona (0,034 ml, 0,323 mmol) para dar *N,N*-diciclopropil-4-(4,5-dimetiltiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (59,17 mg, 44,3% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 450,1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, *J*= 7,03 Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, *J*= 7,03 Hz), 0,73 - 0,80 (m, 4H), 0,62 - 0,71 (m, 4H)

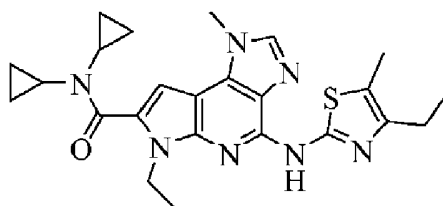
Exemple 27

***N,N*-diciclopropil-4-(5,6-di-hidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento semelhante ao do exemplo 2

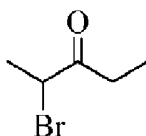
MS (ESI) *rt* = 1,95 min, *m/z* 462 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,22 (s, 1H) 4,68 (q, *J*=7,12 Hz, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 2,86 - 3,02 (m, 4 H) 2,80 (t, *J*=7,07 Hz, 2 H) 2,43 - 2,61 (m, 2 H) 1,46 (t, *J*=7,07 Hz, 3 H) 0,70 - 0,90 (m, 8 H).

Example 28

***N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-metiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

28A Preparação de 2-bromopentan-3-ona



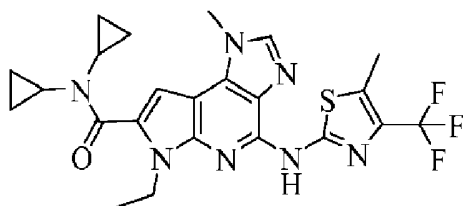
Preparado de acordo com o procedimento descrito em *Chem. Comm.* **2004**, 470-471.

28 Preparação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-metiltiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparado a partir do exemplo **26A** usando um procedimento semelhante ao do exemplo 2

MS (ESI) m/z 464 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,81 - 9,19 (m, 1H) 7,69 (s, 1H) 6,89 (s, 1H) 4,75 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 2,63 (q, $J=7,48$ Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,53 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,26 (t, $J=7,48$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,95 (m, 8 H).

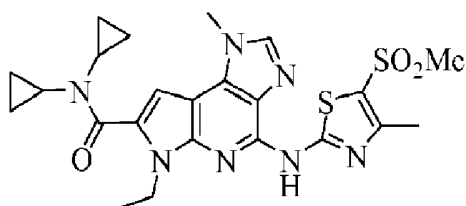
Exemplo 29

Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-4-(trifluorometil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-bromo-1,1,1-trifluorobutan-2-ona para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-4-(trifluorometil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida como sólido branco.

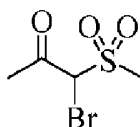
MS (ESI) m/z 504,0 (M+H)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J = 6,97$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,89 – 2,98 (m, 2H), 1,40 (t, 3H, $J = 6,87$ Hz), 0,73–0,80 (m, 4H), 0,65 – 0,71 (m, 4H)

Exemplo 30

Preparação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonil) tiazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

30A Preparação de 1-bromo-1-(metilsulfonil)propan-2-ona



A uma solução de metano-sulfonilacetona (0,5 g, 3,67 mmol) em AcOH (7,34 ml) e diclorometano (11,02 ml) num frasco de fundo redondo adicionou-se bromo (0,189 ml, 3,67 mmol) gota a gota. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 90 min. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi suspenso em éter e lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato (2x). Os materiais orgânicos foram concentrados sob vácuo. Isolou-se 1-bromo-1-(metilsulfonil)propan-2-ona (0,322 g, 42% de rendimento) como um óleo.

MS (CI) m/z 215,0 (M+H)

30 Preparação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonil) tiazol-2-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

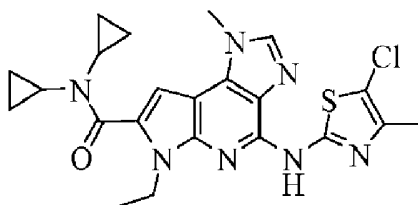
Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 1 usando 1-bromo-1-(metilsulfonil)propan-2-ona (**28A**, 32,5 mg, 0,151 mmol) para dar *N,N*-díciclopropil-6-

etil-1-metil-4-(4-metil-5-(metilsulfonil)tiazol-2-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (12,5 mg, 0,023 mmol, 30,6 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 514,1 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,59 (q, 2H, J= 6,78 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J= 6,90 Hz), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,71 (m, 4H)

Exemplo 31



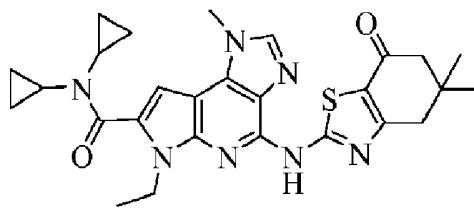
Preparação de 4-(5-cloro-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 1,1-dicloropropano-2-ona (14,26 µl, 0,147 mmol) para dar 4-(5-cloro-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (4,35 mg, 18,9% de rendimento) como um sólido verde claro.

MS (ESI) m/z 470,1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,58 (q, 2H, $J=7,28$ Hz), 4,04 (s, 3H), 2,88 – 2,98 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, $J=6,90$ Hz), 0,73 – 0,81 (m, 4H), 0,63 – 0,70 (m, 4H)

Exemplo 32

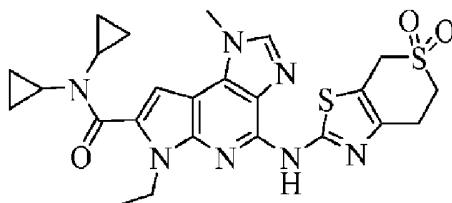


Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

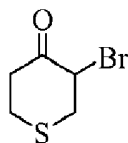
Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 2-cloro-5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona (34,9 mg, 0,200 mmol) para *N,N*-diciclopropil-4-(5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b]piridino-7-carboxamida (11,24 mg, 21,7% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 518,2 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,89 - 2,98 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,41 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 1,09 (s, 6H), 0,73 - 0,80 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H)

Exemplo 33

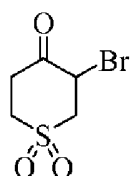
Preparação de diciclopropilamida do ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-5λ⁶-tiopirano[4,3-d]tiazol-2-lamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-carboxílico

33A Preparação de 3-bromodi-hidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona

A uma mistura de tetra-hidrotiopiran-4-ona (0,5 g, 4,30 mmol) em diclorometano (51,2 ml) e metanol (20,49 ml) adicionou-se tetra-n-butilamónio tribrometo (2,283 g, 4,73 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 2,5 h. O solvente foi removido *in vacuo*. O sólido bruto foi triturado com éter (3x). As fases de éter

combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto foi isolado como um óleo laranja pálido. O material foi usado imediatamente na reacção seguinte.

33B Preparação de 3-bromo-1,1-dioxo-tetra-hidro-1 λ^6 -tiopiran-4-ona



A 3-bromo-di-hidro-2*H*-tiopiran-4(3*H*)-ona (exemplo **33A**, 0,791 g, 4,05 mmol), arrefecida (0°C), (exemplo **33A**, 0,791 g, 4,05 mmol) em diclorometano (20,27 ml) adicionou-se mCPBA (1,749 g, 10,14 mmol) lentamente. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi parada com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x). Os componentes orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo* para dar 3-bromo-1,1-dioxo-tetra-hidro-1 λ^6 -tiopiran-4-ona como um sólido branco que foi usado imediatamente na reacção seguinte.

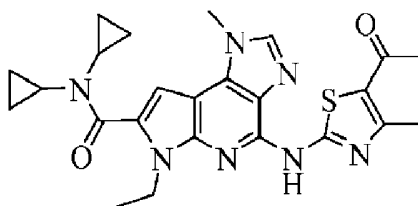
33 Preparação de diciclopropilamida do ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-5 λ^6 -tiopirano[4,3-*d*]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetraaza-as-indaceno-7-carboxílico

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 1 usando 3-bromo-1,1-dioxo-tetra-hidro-1 λ^6 -tiopirano-4-ona (exemplo **33B**, 32,5 mg, 0,151 mmol) para dar diciclopropilamida do ácido 4-(5,5-dioxo-4,5,6,7-tetra-hidro-5 λ^6 -tiopirano[4,3-d]tiazol-2-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-1,3,5,6-tetra-aza-as-indaceno-7-carboxílico (9 mg, 17,56 % de rendimento) como um sólido bronze pálido.

MS (ESI) m/z 526,2 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,61 (q, 2H, J = 6,78 Hz), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,49 (7, 2H, J = 6,02 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 8,16 Hz), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,73 - 0,79 (m, 4H), 0,61-0,70 (m, 4H)

Exemplo 34



Preparação de 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

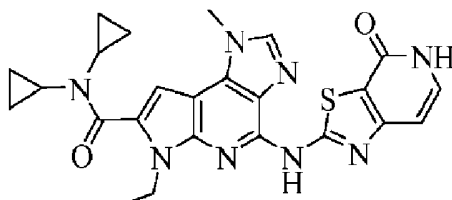
Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-cloro-2,4-pentanediona (36,0 μ l, 0,302

mmol) para dar 4-(5-acetil-4-metiltiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (76 mg, 100 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

MS (ESI) m/z 478,2 (M+H)

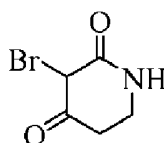
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2H, $J = 6,94$ Hz), 4,08 (s, 3H), 2,89 – 2,99 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72 – 0,81 (m, 4H), 0,64 – 0,72 (m, 4H)

Exemplo 35



Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

35A Preparação de 3-bromopiperidina-2,4-diona



A uma mistura de piperidina-2,4-diona (0,072 g,

0,637 mmol) em ácido acético (1,591 ml) adicionou-se bromo (0,033 ml, 0,637 mmol) gota a gota. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 70 min. Adicionou-se diclorometano e a mistura turva foi concentrada sob vácuo. A solução residual foi tratada com éter etílico. Um sólido branco precipitou e o AcOH/éter foi decantado. O sólido branco, presumível produto prosseguiu para as fases subsequentes. O sólido branco iniciou a liquefacção e ficou vermelho quando da exposição à luz e em repouso.

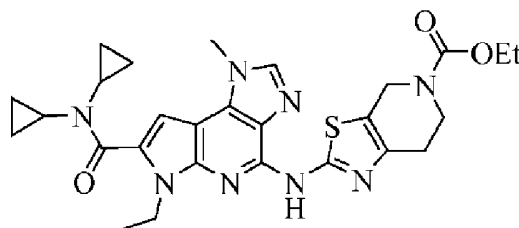
35 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-bromopiperidina-2,4-diona (exemplo **35A**) para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (4,51 mg, 12,3% de rendimento) como um sólido branco contendo 10% de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida.

MS (ESI) m/z 489,1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 7,03 Hz), 4,66 (q, 2H, J = 7,19 Hz), 4,07 (s, 3H), 2,88-3,06 (m,

2H), 1,44 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72 - 0,85 (m, 4H), 0,60 - 0,72 (m, 4H)

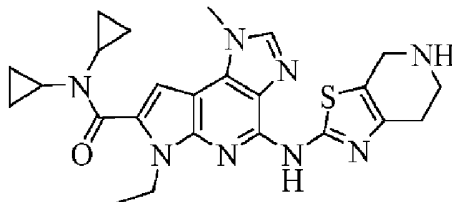
Exemplo 36

Preparação de 2-(7-(díciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-6,7-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridino-5(4H)-carboxilato de etilo

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando éster etílico do ácido 3-bromo-4-oxo-piperidina-1-carboxílico para dar 2-(7-(díciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-6,7-di-hidrotiazolo[5,4-c]piridino-5(4H)-carboxilato de etilo (5 mg, 15,36 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 549,2 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,56 - 4,67 (m, 4H), 4,10 (q, 2H, $J = 7,19$ Hz), 4,04 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, $J = 5,52$ Hz), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,64 - 2,73 (m, 2H), 1,38 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,71 - 0,81 (m, 4H), 0,60 - 0,71 (m, 4H)

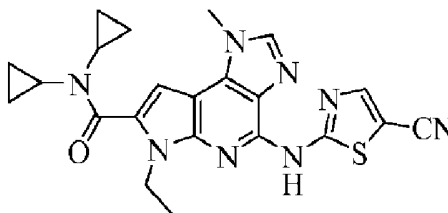
Exemplo 37

Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 2 usando 3-bromopiperidin-4-ona, brometo (33,8 mg, 0,130 mmol) para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4,5,6,7-tetra-hidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (30 mg, 60 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

MS (ESI) m/z 477,3 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,08 (br s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,63 (q, 2H, J = 6,78 Hz), 4,38 (br s, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,85 – 2,98 (m, 4H), 1,38 (t, 3H, J = 7,03 Hz), 0,73 – 0,81 (m, 4H), 0,62 – 0,71 (m, 4H)

Exemplo 38

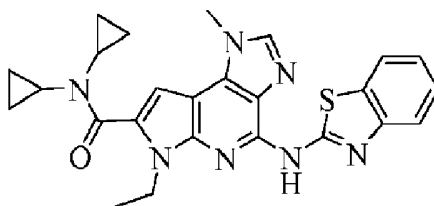
4-(5-cianotiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

A uma mistura de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 60 mg, 0,177 mmol), 2-clorotiazole-5-carbonitrilo (38,5 mg, 0,266 mmol), Pd2(dba)3 (24,4 mg, 0,027 mmol), BINAP (49,7 mg, 0,080 mmol) e *tert*-butóxido de sódio (27,3 mg, 0,284 mmol) adicionou-se DME (1 ml). A mistura foi aspergida com argon durante 5 minutos e aquecida a 85°C durante 3 h. A mistura de reacção mostrou ~60% de conversão por HPLC e foi filtrada através de uma camada de Celite e contada. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar 4-(5-cianotiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 447,2 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) δ : 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.13 (s, 1H), 4.71 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.84 - 2.91 (m, 2H), 1.52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0.83 - 0.90 (m, 5H), 0.74 - 0.80 (m, 4H).

Exemplo 39



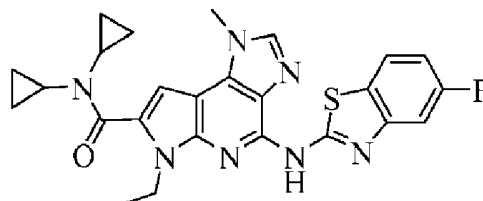
4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

A uma solução de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 21,2 mg, 0,063 mmol) em DMF (626 μ l) adicionou-se hidreto de sódio (10,02 mg, 0,251 mmol) de uma só vez. Após 20 min, adicionou-se 2-bromo-1,3-benzotiazole (53,6 mg, 0,251 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi parada com água e diluída com acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os materiais orgânicos combinados foram lavados com 10% LiCl, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 4g eluindo com 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ para dar 4-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (6,8 mg, 21,87 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

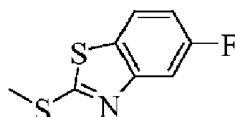
MS (ESI) m/z 472,2 (M+H)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 7,97 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,25 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,97 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,22 (t, 1H, J = 8,52 Hz), 4,70 (q, 2H, J = 7,06 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,88 - 2,99

(m, 2H), 1,65 (br s, 1H), 1,45 (t, 3H, $J=7,01$ Hz), 0,74 - 0,84 (m, 4H), 0,64 - 0,73 (m, 4H)

Exemplo 40

Preparação de N,N-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

40A Preparação de 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazole

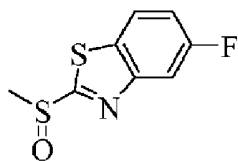
A uma solução de 5-fluoro-2-mercaptobenzotiazole (0,15 g, 0,810 mmol) em THF (8,10 ml) arrefecida até 0 °C adicionou-se hidreto de sódio (0,036 g, 0,891 mmol). Após agitação 10 min, adicionou-se iodometano (0,076 ml, 1,215 mmol) e a mistura de reacção foi lentamente aquecida até à temperatura ambiente durante 2 h. A reacção foi diluída com acetato de etilo e parada com solução aquosa satura de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa satura de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Isolou-se 5-fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazole (0,178 g,

110 % de rendimento) como um sólido branco. O material foi usado sem mais purificação.

MS (ESI) m/z 200,0 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 7.,68 (dd, 1H, J= 8,81, 5,04 Hz), 7,56 (dd, 1H, J= 9,57, 2,52 Hz), 7,07 (td, 1H, J= 8,81, 2,52 Hz), 2,80 (s, 3H)

40B Preparação de 5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazole



5-Fluoro-2-(metiltio)benzo[d]tiazole (example **40A**, 0,178 g, 0,893 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5,96 ml). Adicionou-se mCPBA (0,154 g, 0,893 mmol) de uma só vez e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente. A reacção foi parada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e diluída com diclorometano. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x). Os materiais orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. Isolou-se 5-fluoro-2-(metilsulfinil)benzo[d]tiazole (0,180 g, 94 % de rendimento) como um sólido branco e usou-se sem mais purificação.

MS (ESI) m/z 216,0 (M+H)

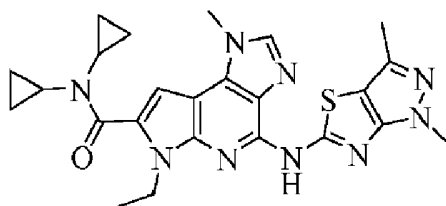
^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,97 (dd, 1H, J = 9,07, 4,95 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 9,07, 2,47 Hz), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 3,10 (s, 3H)

40 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

A uma solução de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 50 mg, 0,148 mmol em DMF (1,5 ml)) adicionou-se hidreto de sódio (17,73 mg, 0,443 mmol). Após 20 min, adicionou-se 5-fluoro-2-(metilsulfonil)benzo[d]tiazole (exemplo **40B**, 95 mg, 0,443 mmol) de uma só vez. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e parada com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2x), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando uma coluna Isco 12g, eluindo com 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-fluorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (13 mg, 17,07% de rendimento).

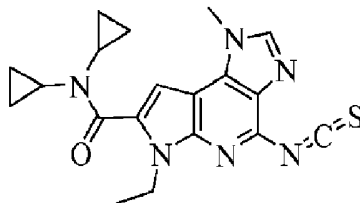
MS (CI) m/z 490,2 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,53 (br s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 1H), 7,47 (d, 1H, *J* = 9,82 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,09 (t, 1H, *J* = 8,18 Hz), 4,69 (q, 2H, *J* = 7,13 Hz), 4,06 (s, 3H), 2,89 - 3,02 (m, 2H), 1,45 (t, 3H, *J* = 7,05 Hz), 0,74 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H)

Exemplo 41

Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

41A Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

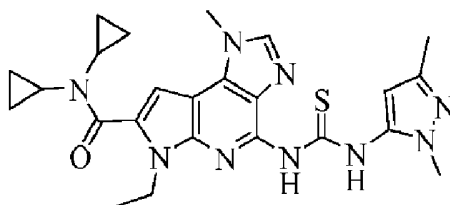


A uma mistura de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (194,5 mg, 0,575 mmol) em diclorometano (2874 µl), num frasco de fundo redondo em atmosfera de azoto, adicionou-se 1,1'-tiocarbonildi-2(1*H*)-piridona (133 mg, 0,575 mmol). A mistura de reacção foi agitada à

temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida como um sólido amarelo pegajoso. O material foi usado em reacções subseqüentes.

MS (ESI) m/z 381,1 ($M+H$)

41B Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)tioureido)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida



A um frasco com *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **41A**, 0,0342 g, 0,090 mmol) adicionou-se THF (0,449 ml). Adicionou-se 5-amino-1,3-dimetilpirazole (0,012 g, 0,108 mmol) seguido de hidreto de sódio (3,60 mg, 0,090 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e parada com solução aquosa satura de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio

anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. O material bruto foi usado sem mais purificação.

MS (ESI) m/z 492,2 (M+H)

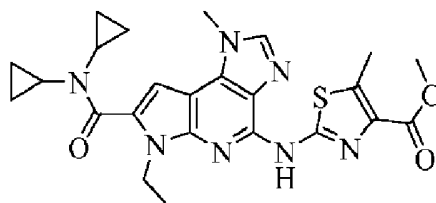
41 Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

N,N-diciclopropil-4-(3-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)tioureido)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **41B**, 41 mg, 0,083 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (2780 μ l) e arrefecido até 0 °C. Adicionou-se lentamente NIS (18,76 mg, 0,083 mmol) e a reacção foi aquecida até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi concentrada. Adicionou-se metanol e éter e a mistura foi filtrada. Após permanecer em repouso uma semana, o produto precipitou. O produto foi triturado com metanol. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]tiazol-5-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida como um sólido amarelo claro (8,1 mg, 20% de rendimento).

MS (ESI) m/z 490,3 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,66 (q, 2H, J = 7,03 Hz), 4,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H) 2,88 - 3,00 (m, 2H), 2,33 (s, 3H),

1,43 (t, 3H, $J = 7,03$ Hz), 0,72 - 0,82 (m, 4H), 0,61 - 0,73 (m, 4H)

Exemplo 42

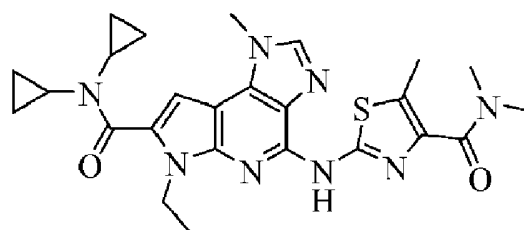
2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxilato de metilo

3-Bromo-2-oxobutanoato de metilo (320 mg, 1,642 mmol) foi adicionado a uma suspensão de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**, 435 mg, 1,094 mmol) em EtOH (10 ml) e a mistura de reacção foi aquecida a 65 °C durante 2h. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica (2-10% MeOH/diclorometano) para dar 2-(7-(Diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxilato de metilo (380 mg, 70% de rendimento) como um sólido amarelo.

MS (ESI) $r_t = 0,87$ min, m/z 494 (M+H)

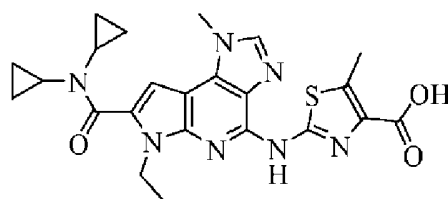
^1H NMR (CLOROFÓRMIO- d) δ : 9,41 (br. s., 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,03 (s,

3H), 3,95 (s, 3H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

Exemplo 43

2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,5-trimetiltiazole-4-carboxamida

43A Preparação do ácido 2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxílico



Adicionou-se NaOH aquoso 1N (0,962 ml, 0,962 mmol) a uma suspensão de 2-(7-(Dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxilato de metilo (exemplo 42, 0,19 g, 0,385 mmol) em etanol (2 ml) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 2 h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e acidificada com HCl

1N até pH 4. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo triturado 5X com metanol. As lavagens de metanol combinadas foram concentradas e o sólido remanescente lavado 3x com 2:1 de éter/diclorometano para dar o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxílico (105 mg , 57% de rendimento).

MS (ESI) rt = 0,79 min, m/z 480 (M+H)

43 Preparação de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,5-trimetiltiazole-4-carboxamida

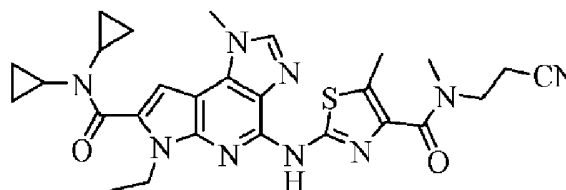
Uma mistura do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-5-metiltiazole-4-carboxílico (**43A**, 30 mg, 0,063 mmol), dimetilamina, 40% aquosa (0,016 ml, 0,125 mmol) e HATU (35,7 mg, 0,094 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em gel de sílica (2-10% MeOH/diclorometano). O material foi ainda purificado por HPLC preparativa para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,5-trimetiltiazole-4-carboxamida (20 mg, 62,5% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 507 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,12 (s., 3H), 3,11 (s, 3H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 - 0,91 (m, 4H), 0,74 - 0,80 (m, 4H)

Os exemplos **44-49** foram preparados usando um protocolo semelhante ao descrito para o exemplo **42**.

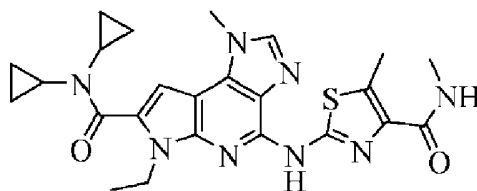
Exemplo 44



N-(2-cianoetil)-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,5-dimetiltiazole-4-carboxamida

MS (ESI) m/z 546 (M+H).

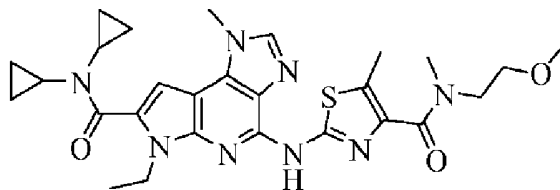
^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 9,34 (br. s., 1 H) 7,75 (d, $J=5,94$ Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,80 (t, $J=6,71$ Hz, 2 H) 3,11 - 3,32 (m, 3 H) 2,95 (t, $J=6,71$ Hz, 2 H) 2,78 - 2,91 (m, 2 H) 2,58 (d, $J=15,85$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

Exemplo 45

2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b] piridin-4-ilamino)-N,5-
dimetiltiazole-4-carboxamida

MS (ESI) m/z 493 (M+H).

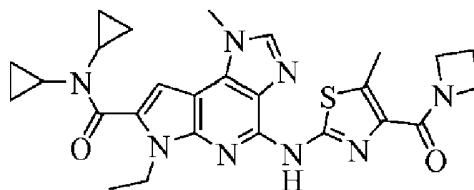
¹H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,84 (s, 1 H) 7,40 (d, J=4,99 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,73 (q, J=6,94 Hz, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 2,99 (d, J=4,99 Hz, 3 H) 2,73 - 2,91 (m, 5 H) 2,14 (s, 1 H) 1,53 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 0,66 - 0,97 (m, 8 H).

Exemplo 46

2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-(2-
metoxietil)-N,5-dimetiltiazole-4-carboxamida

MS (ESI) m/z 551 (M+H).

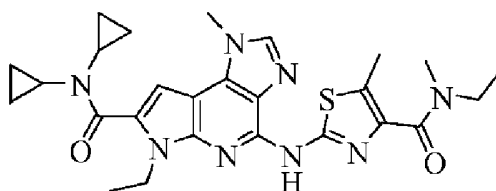
^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,73 (d, $J=3,05$ Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,72 (dd, $J=113,73$, 4,58 Hz, 2 H) 3,61-3,68 (m, 1H) 3,57 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H) 3,27 - 3,45 (m, 3 H) 3,17 (d, $J=8,32$ Hz, 3 H) 2,79 - 2,88 (m, 2 H) 2,54 (d, $J=5,83$ Hz, 3 H) 1,54 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,73 - 0,92 (m, 8 H).

Exemplo 47

4-(4-(azetidina-1-carbonil)-5-metiltiazol-2-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

MS (ESI) m/z 519 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,50 - 9,65 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 4,68 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,59 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 4,18 (t, $J=7,77$ Hz, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 2,78 - 2,89 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 2,30 (quin, $J=7,70$ Hz, 2 H) 1,49 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,72 - 0,92 (m, 8 H).

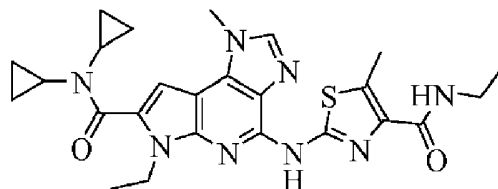
Exemplo 48

2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-etil-N,5-dimetiltiazole-4-carboxamida

MS (ESI) m/z 521 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,77 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,74 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 3,36 - 3,66 (m, 2 H) 3,07 (d, $J=14,09$ Hz, 3 H) 2,72-2,90 (m, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 2,11 (s, 1 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,13 - 1,35 (m, 3 H) 0,66 - 0,90 (m, 8 H).

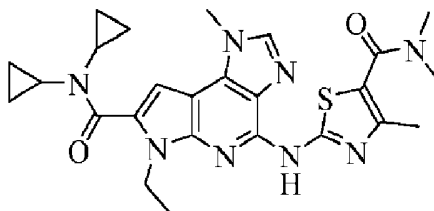
Exemplo 49



2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridine-4-ilamino)-N-etil-5-metiltiazole-4-carboxamida

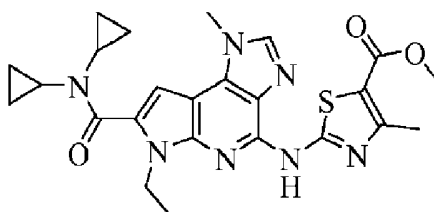
MS (ESI) m/z 508 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,78 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 4,73 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,42 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 2,78 - 2,91 (m, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,15 (s, 1 H) 1,54 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,44 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,68 - 0,91 (m, 8 H).

Exemple 50

2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,N,4-trimetiltiazole-5-carboxamida

50A Preparação de 2-(7-(dicyclopropylcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxilato de metilo



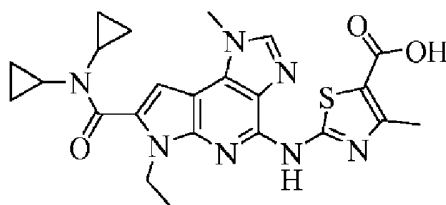
2-Bromo-3-oxobutanoato de metilo (213 mg, 1.094 mmol, preparado seguindo o procedimento descrito por Abu T. Khan et al. in Tetrahedron Letters 2006, 47, 2751-2754) foi adicionado a uma suspensão de N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**, 290 mg, 0,730 mmol) em etanol (5 ml) e a mistura de reacção foi aquecida 65 °C durante 2h. LC/MS mostra que a reacção está completa (a reacção permaneceu (a reacção permaneceu em suspensão durante todo o tempo). A mistura de reacção foi concentrada

para remover o etanol e suspensa em diclorometano. A solução foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando um sistema ISCO (coluna 40 g, eluindo com 0-5% metanol/diclorometano) para dar 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxilato de metilo (301 mg, 0,610 mmol, 84 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 494,4 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ : 7,75 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,59 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,85 - 0,93 (m, 4H), 0,75 - 0,82 (m, 4H)

50B Preparação do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxílico



Uma mistura de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]-

piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxilato de metilo (exemplo **50A**, 288 mg, 0,583 mmol) e 1N NaOH (5,83 ml, 5,830 mmol) em metanol (5 ml) foi aquecido a 65 °C durante 18h. O metanol foi evaporado e a solução aquosa foi acidificada até pH 4 com HCl 1N, os sólidos separaram-se da solução por precipitação e foram colhidos após filtração para dar o ácido pretendido na forma pura. A mistura aquosa foi então extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O material bruto foi purificado por cromatografia relâmpago usando um sistema automático ISCO (coluna 40g, eluindo com 0-8% metanol/diclorometano). Obteve-se um total de 260 mg do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxílico (93% de rendimento) como um sólido amarelo.

MS (ESI) m/z 480,2 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,03 (br. s., 1H), 7,06 (s, 1H), 4,40 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,20 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,56 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 0,45 - 0,50 (m, 4H).

50 Preparação de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-NN,4-trimetiltiazole-5-carboxamida

Uma mistura do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-

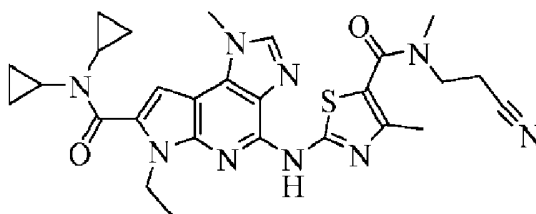
b]piridin-4-ilamino)-4-metiltiazole-5-carboxílico (exemplo **50B**, 51 mg, 0,106 mmol), dimetilamina (40% em água, 0,027 ml, 0,213 mmol), HATU (52,6 mg, 0,138 mmol) e 2,6-lutidina (0,025 ml, 0,213 mmol) em DMF (1 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 24g, eluindo com 2-8% metanol/diclorometano). O produto foi ainda purificado por HPLC preparativa. Obteve-se 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-NN,4-trimetiltiazole-5-carboxamida (17 mg, 0,032 mmol, 30,0 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 507,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,66 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 2,95 - 3,02 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 - 0,93 (m, 4H), 0,78 - 0,84 (m, 4H)

Os exemplos **51-55** foram sintetizados usando o mesmo método usado para **50**.

Exemplo 51

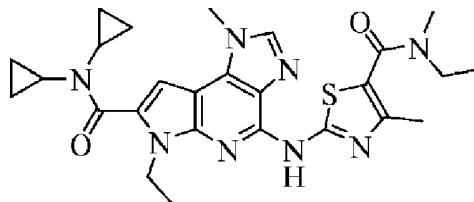


***N*-(2-cianoetil)-2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*,4-dimetiltiazole-5-carboxamida**

MS (ESI) m/z 546,1 (M+H).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,71 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,78 – 2,86 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 – 0,90 (m, 4H), 0,73 – 0,79 (m, 4H).

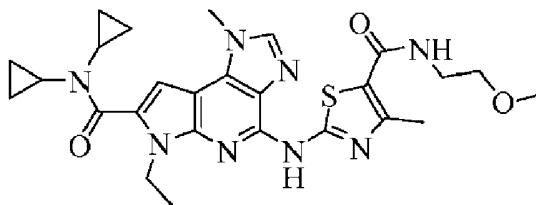
Exemplo 52



2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-*N*-etil-*N*,4-dimetiltiazole-5-carboxamida

MS (ESI) m/z 521,1 (M+H).

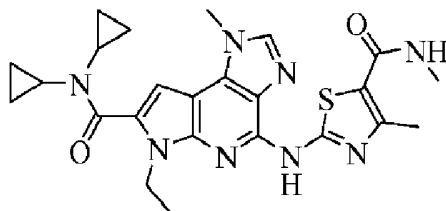
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79 – 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 – 0,90 (m, 4H), 0,73 – 0,79 (m, 4H).

Exemplo 53

2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N-(2-
metoxietil)-4-metiltiazole-5-carboxamida

MS (ESI) m/z 537,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,13 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,74 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,80 (m, 4H).

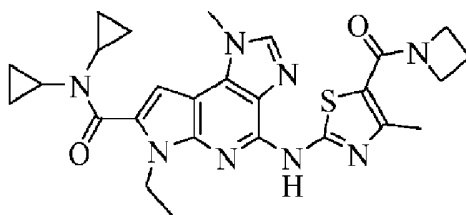
Exemplo 54

2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-N,4-
dimetiltiazole-5-carboxamida

MS (ESI) m/z 493,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,87 – 5,94 (m, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,79 – 2,87 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,83 – 0,90 (m, 4H), 0,73 – 0,80 (m, 4H).

Exemplo 55

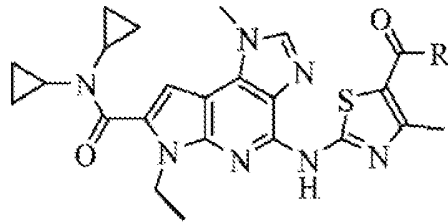


4-(5-(azetidina-1-carbonil)-4-metiltiazol-2-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo [2,3-b]piridino-7-carboxamida

MS (ESI) m/z 519,1 (M+H).

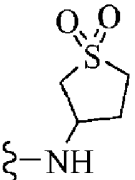
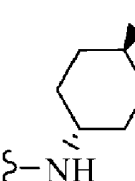
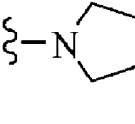
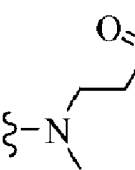
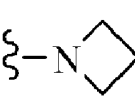
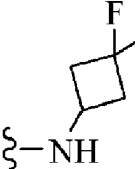
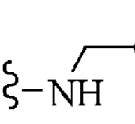
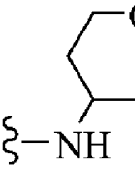
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,33 (br. s., 4H), 4,05 (s, 3H), 2,80 – 2,87 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,33 – 2,43 (m, 2H), 1,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,83 – 0,90 (m, 4H), 0,73 – 0,80 (m, 4H).

Os exemplos **56-70** foram sintetizados usando o mesmo procedimento usado para **50**.

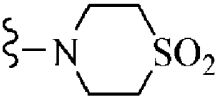


Ex No	R	Nome	Tempo de retenção (min)	MS (ESI) m/s
56		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-((4-metil-1-piperazinil) carbonil)-1,3-tiazol-2-il) amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,43	562,31
57		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-(4-morfolinil carbonil)-1,3-tiazol-2-il) amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,70	549,25
58		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-((2-(4-morfolinil)etil) car bamoil)-1,3-tiazol-2-il) amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,46	592,3
59		4-((5-((2-acetamidoetil) carba moil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)- <i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,51	564,27
60		4-((5-((cianometil) (metil) car bamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)- <i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,78	532,25
61		4-((5-((cianometil) car bamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)- <i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,72	518,24

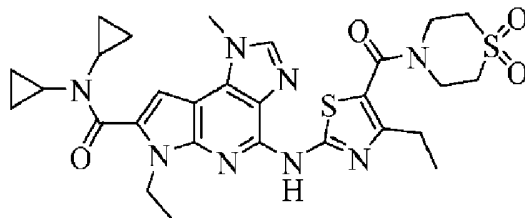
(continuação)

Ex No	R	Nome	Tempo de retenção (min)	MS (ESI) m/s
62		<i>N,N</i> -diciclopropil-4-((5-((1,1-dioxidotetra-hidro-3-tiofenil) carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-yl) amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,68	597,24
63		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-4-((5-((trans-4-hidro-xiciclo-hexil) carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,60	577,3
64		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-4-((5-(((3 <i>S</i>)-3-hidroxi-1-pirrolidinil) carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,51	549,28
65		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-metil-5-(metil (2-(metilsulfonyl) etil) carbamoil)-1,3-tiazol-2-il) amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,59	599,26
66		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-4-((5-((3-metoxi-1-azetidil) carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,80	549,28
67		<i>N,N</i> -diciclopropil-4-((5-((3,3-difluorociclobu-til) carbamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	2,06	569,27
68		<i>N,N</i> -diciclopropil-4-((5-((2,2-difluoroetil) car-bamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il) amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,88	543,23
69		<i>N,N</i> -diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((4-methyl-5-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il) carbamoil)-1,3-tiazol-2-il) amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,87	563,26

(continuação)

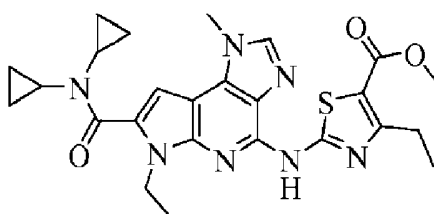
Ex No	R	Nome	Tempo de retenção (min)	MS (ESI) m/s
70		<i>N,N</i> -diciclopropil-4-((5-((1,1-dioxido-4-tio-morfolinil)carbonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida	1,66	597,26

Condições de análise-Coluna- Mac-Mod Halo 4,6 x 50 mm 2,7 µm; Gradiente-4 min de 0%B até 100%B; Fluxo- 4 ml/min; Solvente- A = 5:95 Acetonitrilo:água; B = 90:5 Acetonitrilo:água; Modificador = 10 mM NH₄OAc

Exemplo 71

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolino-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

71A Preparação de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazole-5-carboxilato de metilo

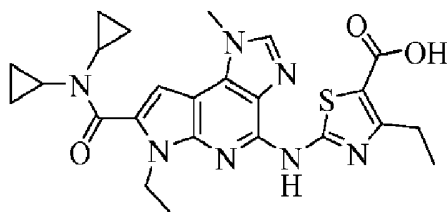


A uma suspensão em agitação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (103 mg, 0,259 mmol) em EtOH (5 ml) adicionou-se metil 2-bromo-3-oxopentanoato¹ (81 mg, 0,389 mmol). preparado de fresco. à temperatura ambiente. A pasta foi então agitada a 65 °C durante 2h. A mistura de reacção foi então arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* para dar um sólido amarelo. O sólido foi então suspenso em cloreto de metileno e lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando uma coluna Isco 40g eluindo a partir de 0-5% metanol/cloreto de metileno para dar o 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazole-5-carboxilato de metilo (37,5 mg, 28,5% de rendimento como um sólido branco.

MS (ESI) *m/z* 508,4 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9,38 (br s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,76 (q, 2 H, *J*= 6,94 Hz), 4,08 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (q, 2H, *J*= 7,68 Hz), 2,85 (m, 2H), 1,59 (t, 3H, *J*= 6,94 Hz), 1,34 (t, 3H, *J*= 7,49 Hz), 0,78-0,91 (m, 8H)

71B Preparação do ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazole-5-carboxílico



A uma solução em agitação de 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazole-5-carboxilato de metilo (exemplo **71A**, 103 mg, 0,203 mmol) em MeOH (2ml) adicionou-se NaOH (1,420 ml, 1,420 mmol). A solução foi então agitada a 65 °C durante 18 hrs. A mistura de reacção foi então arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* para dar uma pasta amarela. A mistura foi então diluída com água, levada até pH 4 com HCl 1N e o precipitado colhido por filtração sob vácuo. O filtrado foi então extraído com CH₂Cl₂; a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando uma coluna Isco 40g eluindo com 0-8% MeOH/CH₂Cl₂. As fracções pretendidas foram combinadas com o precipitado colhido e concentradas para dar o ácido 2-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4-etiltiazole-5-carboxílico (126 mg, 126 % de rendimento) como um sólido laranja/amarelo.

MS (ESI) m/z 494,2 (M+H)

^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,28 (s, 1H), 4,62 (q, 2 H, J = 6,94 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,04 (q, 2H, J = 7,49 Hz), 3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, J = 7,07 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7,63 Hz), 0,67-0,79 (m, 8H)

71 Preparação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolino-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

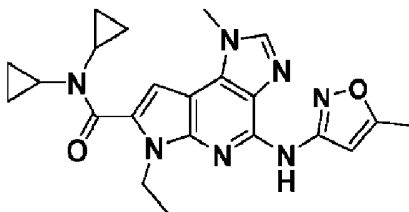
A uma solução em agitação de ácido 2-(7-(díciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridina-4-ilamino)-etiltiazole-5-carboxílico (exemplo **69B**, 33 mg, 0,067 mmol), HATU (50,8 mg, 0,134 mmol), 2,6-lutidina (0,020 ml, 0,174 mmol) e DMF (1 ml) adicionou-se tiomorfolina 1,1-dióxido (27,1 mg, 0,201 mmol). A solução foi então agitada a 50°C durante 1,5 hrs. A reacção foi então arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com cloreto de metileno. A solução foi então lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, 10% LiCl em H₂O e concentrado *in vacuo*. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando uma coluna Isco 40g e eluindo com 0-6% MeOH/CH₂Cl₂ para dar *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(4-etil-5-(1,1-dioxotiomorfolino-4-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-

carboxamida (21,7 mg, 52,6 % de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 611,3 (M+H)

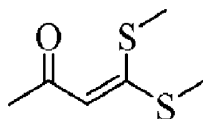
^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, J = 7,04), 4,13 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,68 (q, 2H, J = 7,56 Hz), 1,46 (t, 3H, J = 7,04 Hz), 1,25 (t, 3H, J = 7,59 Hz), 0,68-0,80 (m, 8H)

Exemplo 72



N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilisoxazol-3-il-amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

72A Preparação de 4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona

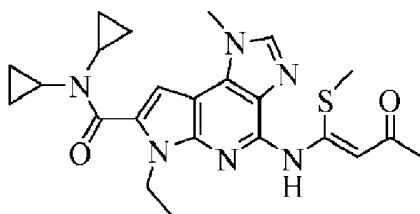


Uma solução de acetona (2,205 ml, 30,0 mmol) em dissulfeto de carbono (1,81 ml, 30,0 mmol) foi adicionada a uma suspensão de *tert*-butóxido de sódio (5,76 g, 60,0 mmol)

em benzeno (30 ml) mantendo a temperatura da reacção abaixo de 10°C. A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e adicionou-se iodometano (3,75 ml, 60,0 mmol) a 10°C. A mistura de reacção resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada duas vezes com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 80 g, eluindo com 10-35% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona (3,456 g, 71,0 % de rendimento) como um sólido amarelo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,04 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

72B Preparação de (Z)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-etilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



Adicionou-se hidreto de sódio (2,84 g, 71,1 mmol) a uma solução de 4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carbo-

xamida (example **1J**, 8,02 g, 23,70 mmol) em DMF (60 ml) e a mistura de reacção agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se 4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona (exemplo **70A**, 5,77 g, 35,5 mmol) em DMF (10 ml) e a agitação continuou durante 3 dias. LC/MS mostrou que a reacção estava 75% completa. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e adicionou-se água. Formou-se um precipitado esbranquiçado e colheu-se por filtração para dar 5,1 g do produto. O filtrado foi transferido para um funil de separação. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema ISCO (coluna 220g, eluindo com 2-8% metanol/diclorometano) para dar (Z)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-etilamino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (6,6 g, 61,5% de rendimento) juntamente com 2,2 g de **1J** recuperado.

MS (ESI) m/z 453,3 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,71 - 0,80 (m, 4H), 0,63 - 0,70 (m, 4H).

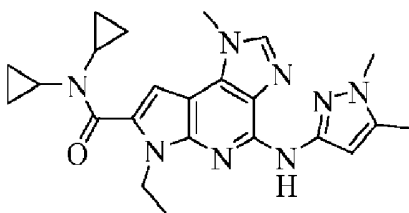
72 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Uma mistura de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-etilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (22 mg, 0,049 mmol) e hidroxilamina (solução aquosa a 50%, 3,13 µl, 0,051 mmol) em etanol (1 ml) foi aquecida a refluxo durante 3 h e LC/MS mostrou que a reacção estava completa. A mistura de reacção foi diluída com metanol e purificada por HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (9 mg, 43,3 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 420,1 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ : 8,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,63 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,85 - 0,92 (m, 4H), 0,77 - 0,84 (m, 4H).

Exemplo 73



***N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

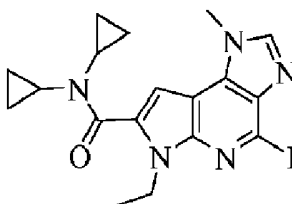
Uma mistura de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-etilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **72B**, 70 mg, 0,155 mmol) e 1-metil-hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (0,046 ml, 0,309 mmol) em ácido acético (1 ml) foi agitado a 35 °C durante 4 h (monitorizado por LC/MS até se consumir todo o material de partida). Adicionou-se ácido fórmico (0,5 ml) e agitou-se a 60°C durante 6 h. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 12 g, eluindo com 2-10% metanol/diclorometano). O produto impuro foi ainda purificado por HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (45 mg, 63,9 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) *m/z* 433,2 (*M*+*H*).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79 – 2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82 – 0,87 (m, 4H), 0,72 – 0,78 (m, 4H)

Síntese alternativa do example 73

73A Preparação de 4-iodo-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



A uma suspensão de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (34,4 mg, 0,102 mmol) em di-iodometano (102 µl) a 60 °C adicionou-se lentamente nitrito isoamílico (27,4 µl, 0,203 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 60 °C, 5 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi diluída com diclorometano. Adicionou-se solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x). Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentradas *in vacuo*. O resíduo bruto foi colocado na bomba durante 16 h para remover qualquer di-iodometano adicional. LCMS revelou que estava suficientemente puro para prosseguir. O produto foi usado imediatamente na reacção seguinte.

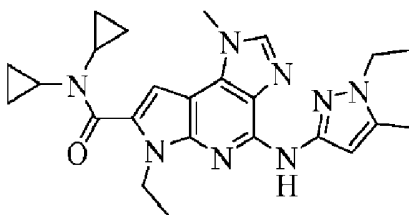
MS (ESI) m/z 450,1 (M+H)

73 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

A um frasco contendo 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-amina (13,60 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,67 mg, 5,10 μmol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μmol) e carbonato de cério (100 mg, 0,306 mmol) adicionou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-iodo-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (45,8 mg, 0,102 mmol) em DME (1020 μl). A mistura de reacção foi diluída com diclorometano e filtrado sob vácuo através de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em coluna relâmpago usando uma coluna ISCO 12g eluindo com 1-10% MeOH/CH₂Cl₂. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (14 mg, 31,7 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

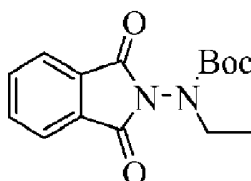
MS (ESI) *m/z* 433,2 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,79 – 2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,82 – 0,87 (m, 4H), 0,72 – 0,78 (m, 4H)

Exemplo 74

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

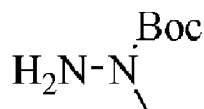
74A Preparação de 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo



Azodicarboxilato de di-isopropilo (2,92 ml, 15,00 mmol) adicionou-se de uma só vez a uma solução de 1,3-dioxoisindolin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,62 g, 10 mmol, preparado segundo o procedimento descrito por Nicolas Brosse *et al.* em Eur. J. Org. Chem. 4757-4764, 2003), trifenilfosfino (3,93 g, 15,00 mmol) e etanol (0,691 g, 15,00 mmol) em THF (20 ml) a 0 °C e a solução de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h (monitorizada por TLC até estar completa). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 80 g, eluindo com 5-35% acetato de etilo/hexanos) para dar 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de

tert-butilo (2,6 g, 90% de rendimento) como um sólido branco que foi usado como tal no passo seguinte.

74B Preparação de 1-etil-hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



Metil-hidrazina (1,415 ml, 26,9 mmol) foi adicionada a uma solução de 1,3-dioxoisindolin-2-il(etil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo **74A**, 5,2 g, 17,91 mmol) em THF (40 ml) a 0 °C e a mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Formou-se um precipitado branco e foi removido por filtração através de uma camada de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (50 ml) e extraído com HCL 1N (3 x 30 ml), a fase ácida foi lavada com acetato de etilo (50 ml) e tornada básica para pH 10 através da adição de 20% NaOH. A solução básica foi então extraída com acetato de etilo (3 x 50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo* para dar 1-etil-hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 87% de rendimento) como óleo incolor.

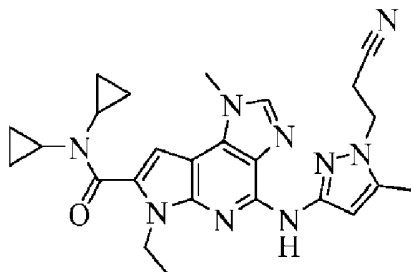
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,90 (br. s., 2H), 3,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

74 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Uma mistura de of (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **74B**, 70 mg, 0,155 mmol) e *tert*-butilo 1-etil-hidrazino-carboxilato de *tert*-butilo (49,6 mg, 0,309 mmol) em ácido acético (1 ml) foi agitada a 35 °C durante 4 h (monitorizada por LC/MS até todo o material de partida ser consumido). Adicionou-se (1 ml) ácido fórmico e a mistura de reacção foi agitada a 60 °C durante 6 h. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 12 g, eluindo com 2-10% metanol/diclorometano). O material foi ainda purificado por HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (38 mg, 53,4 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 447,3 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,79 – 2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 – 0,87 (m, 4H), 0,72 – 0,78 (m, 4H).

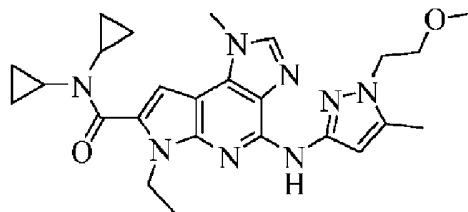
Exemplo 75

4-(1-(2-cianoetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **74**.

MS (ESI) m/z 472,2 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,80 (m, 4H).

Exemplo 76

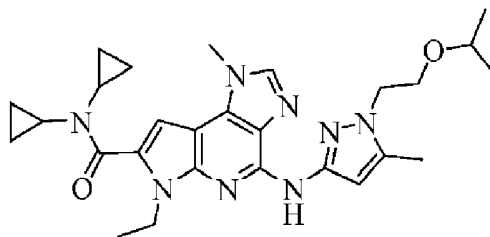
***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 74.

MS (ESI) m/z 477,2 (M+H).

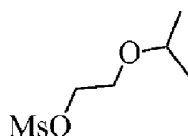
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,66 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78 – 2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81 – 0,89 (m, 4H), 0,71 – 0,80 (m, 4H).

Exemplo 77



***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

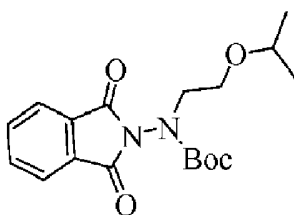
77A Preparação de metano-sulfonato de 2-isopropoxietilo



Um frasco de fundo redondo foi carregado com 2-isopropoxietanol (0,5 ml, 4,34 mmol) e diclorometano (21,68 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se trietilamina (1,208 ml, 8,67 mmol) gota a gota com uma ponta de DMAP. Adicionou-se, gota a gota, cloreto de metano-sulfonilo (0,338 ml, 4,34 mmol). A mistura de reacção foi aquecida lentamente até à temperatura ambiente durante 2 h. a mistura de reacção foi parada com solução aquosa saturada de cloreto de amónio e transferida para um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x). Os materiais orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. Isolou-se metanossulfonato de 2-isopropoxietilo (1 g) como um óleo límpido e foi imediatamente usado na reacção seguinte.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 4,34 - 4,40 (m, 2H), 3,67 - 3,71 (m, 2H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, $J = 8,0$ Hz)

77B Preparação de 1,3-dioxoisoindolin-2-il(2-isopropoxietil)carbamato de *tert*-butilo

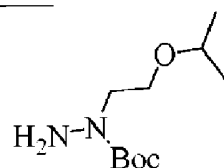


Um frasco de fundo redondo carregado com metano-sulfonato de 2-isopropoxietilo (exemplo **77A**, 0,791 g, 4,34 mmol) em acetonitrilo (21,70 ml) foi agitado em atmosfera de azoto. Adicionou-se 1,3-dioxoisindolin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (1,138 g, 4,34 mmol) juntamente com carbonato de potássio (2,399 g, 17,36 mmol) e cloreto de benzil-trietilamónio (0,198 g, 0,868 mmol). A mistura de reacção foi aquecida a 50 °C, 24 h, e arrefecida até à temperatura ambiente durante o fim-de-semana. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os materiais orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada sob vácuo sobre uma camada de gel de sílica e concentrada *in vacuo*. O óleo bruto foi usado sem mais purificação (1,26 g, 83% de rendimento).

MS (ESI) m/z 249,2 ($M-C_4H_9CO_2$)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) como mistura de rotómeros δ ppm ^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,86 – 7,94 (m, 2 H), 7,73 – 7,82 (m, 2 H), 3,79 – 3,90 (m, 2 H), 3,58 – 3,66 (m, 2 H), 3,41 – 3,55 (m, 1 H), 1,31 – 1,56 (m, 9 H), 0,87 – 1,05 (m, 6 H)

77C Preparação de 1-(2-isopropoxietil)hidrazino-carboxilato de *tert*-butilo



A uma solução de 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-isopropoxietil)carbamato de *tert*-butilo (exemplo **77B**, 1,262 g, 3,62 mmol) em tetra-hidrofurano (24,15 ml) a 0 °C adicionou-se lentamente metil-hidrazina (0,289 ml, 5,43 mmol). A mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 3 h. A mistura de reacção foi filtrada para remover o precipitado branco e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O semi-sólido foi triturado com acetato de etilo (2x) e o material triturado foi concentrado *in vacuo*. Este processo foi repetido para se obter como produto final 1-(2-isopropoxietil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (0,665 g, 84% de rendimento) como um óleo amarelo.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 3,52 - 3,65 (m, 5 H), 1,48 (s, 9 H), 1,15 (d, 6 H, *J* = 6,27 Hz)

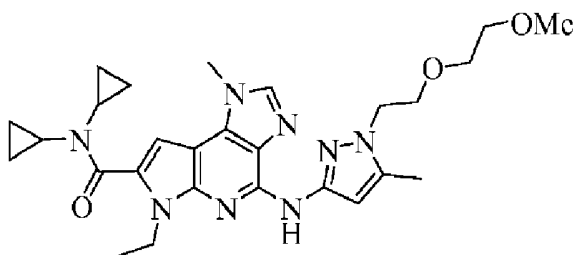
77 Preparação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 73 usando 1-(2-isopropoxietil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo(exemplo **77C**, 29,8 mg, 0,137 mmol) para dar *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (16,72 mg, 48,7% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 505,4 (M+H)

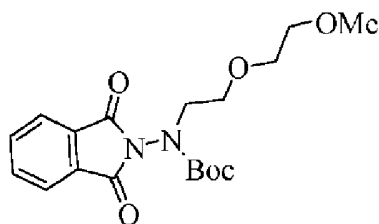
^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,88 (s, 1H), 4,65 (q, 2 H, J = 7,03 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 5,27 Hz), 4,06 (s, 3 H), 3,78 (t, 2H, J = 5,27 Hz), 3,52 (dt, 1H, J = 12,11, 6,12 Hz), 2,79 – 2,88 (m, 2 H), 2,41 (s, 3H), 1,50 (t, 3 H, J = 7,03 Hz), 1,09 (d, 6H, J = 6,27 Hz), 0,82 – 0,91 (m, 4 H), 0,71 – 0,81 (m, 4 H)

Exemplo 78



***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

78A Preparação de 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxi-etoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo

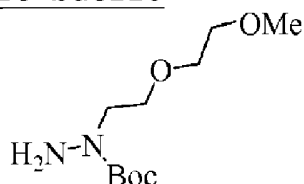


O composto foi preparado de acordo com o Exemplo **77B** usando 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,259 ml, 1,906 mmol) para dar 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,583 g, 84 % de rendimento) como um óleo amarelo claro.

MS (ESI) m/z 265,2 ($M-C_4H_9CO_2$)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) como uma mistura de rotômeros δ ppm 7,85 - 7,94 (m, 2 H), 7,73 - 7,82 (m, 2 H), 3,83 - 3,93 (m, 2 H), 3,67 - 3,74 (m, 2 H), 3,48 - 3,59 (m, 2 H), 3,30 - 3,43 (m, 2 H), 3,16 - 3,28 (m, 3 H), 1,29 - 1,55 (m, 9 H)

78B Preparação de 1-(2-(2-etoxietoxi)etil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



O composto foi preparado de acordo com o exemplo 77C usando 1,3-dioxoisindolin-2-il(2-(2-metoxietoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,583 g, 1,600 mmol) para dar 1-(2-(2-metoxiethoxi)etil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (0,4 g, 107% de rendimento) como um óleo amarelo.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 3,51 - 3,70 (m, 8 H), 3,39 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H)

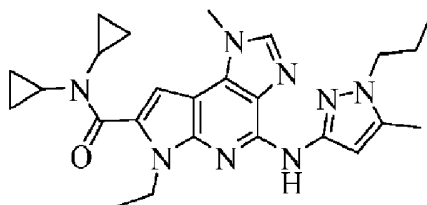
78 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo **74** usando 1-(2-(2-metoxietoxi)etil)hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (exemplo **78B**, 43,2 mg, 0,184 mmol) para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (17,34 mg, 36% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) *m/z* 521,4 (*M*+*H*)

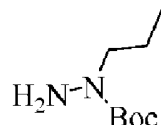
¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 7,85 (br s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,87 (s, 1H), 4,65 (q, 2 H, *J*= 7,03 Hz), 4,20 (t, 2H, *J*= 5,27 Hz), 4,05 (s, 3 H), 3,87 (t, 2H, *J*= 5,65 Hz), 3,53 - 3,59 (m, 2H), 3,50 (ddd, 2H, *J*= 5,40, 2,89, 2,76 Hz), 2,77 - 2,87 (m, 2 H), 2,38 (s, 3H), 1,50 (t, 3 H, *J*= 7,03 Hz), 0,82 - 0,91 (m, 4 H), 0,71 - 0,79 (m, 4 H)

Exemplo 79



Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

79A Preparação de 1-propil-hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



A uma solução de propil-hidrazina, ácido oxálico (0,5 g, 3,05 mmol) em etanol (3 ml) num frasco de fundo redondo, em atmosfera de azoto, adicionou-se trietilamina (0,425 ml, 3,05 mmol). A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e adicionou-se, gota a gota, BOC₂O (0.707 ml, 3.05 mmol) dissolvido em etanol (1 ml) durante 10 min. A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 16 h. O etanol foi removido através de concentração *in vacuo*. O resíduo foi suspenso em água e acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3x). Os materiais orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. O produto bruto foi usado como tal na reacção seguinte.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 1,59 (dq, 3 H, J=14,40, 7,33 Hz), 1,48 (s, 9 H), 0,88 (t, 3 H, J=7,40 Hz)

79 Preparação of *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

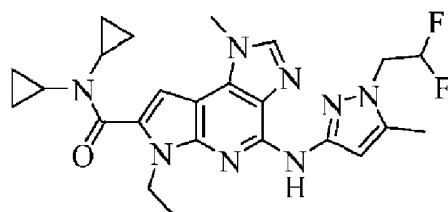
Este composto foi preparado de acordo com o exemplo **74** usando 1-propil-hidrazinocarboxylato de *tert*-

butilo (exemplo **79A**, 19,87 mg, 0,114 mmol) para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-propil-1H-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (15,6 mg, 59% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 461,4 (M+H)

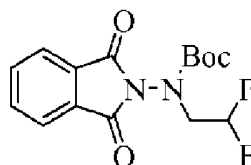
^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 7,74 (br s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 4,66 (q, 2 H, $J=7,11$ Hz), 4,03 (s, 3 H), 3,95 (t, 2 H, $J=7,15$ Hz), 2,78 - 2,87 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,87 (dq, 3 H, $J=14,49, 7,30$ Hz), 1,50 (t, 3 H, $J=7,15$ Hz), 0,96 (t, 3 H, $J=7,40$ Hz), 0,83 - 0,89 (m, 4 H), 0,72 - 0,79 (m, 4 H)

Exemplo 80



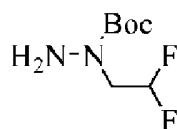
***N,N*-diciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

80A Preparação de 2,2-difluoroetil(1,3-dioxoisindolin-2-il)carbamato de *tert*-butilo



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 77A

80B Preparação de 1-(2,2-difluoroetil)-hidrazino-carboxilato de *tert*-butilo



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **77B**.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 5,94 (tt, J = 56,3, 4,4 Hz, 1H), 3,74 (td, J = 13,8, 4,4 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)

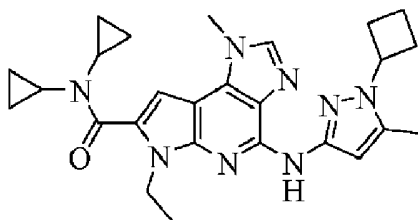
80 Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **73**.

MS (ESI) m/z 483,3 (M+H).

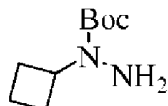
^1H NMR 500 MHz, (CLOROFÓRMIO-d) δ : 8,17 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,05 (tt, J = 56,0, 4,4 Hz, 1H), 4,65 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,30 (td, J

= 13,2, 4,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,81 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,79 (m, 4H).

Exemplo 81

4-(1-ciclobutil-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

81A Preparação de 1-ciclobutil-hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito por So Ok Park *et al.* em J. Comb. Chem. 11, 315-326, 2009.

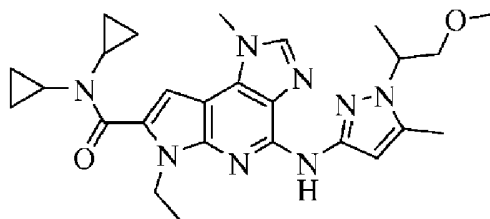
81 Preparação de 4-(1-cyclobutil-5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **73**.

MS (ESI) m/z 473,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ : 8,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,8 (quin, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,78 - 1,98 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,82 - 0,91 (m, 4H), 0,72 - 0,80 (m, 4H).

Exemplo 82

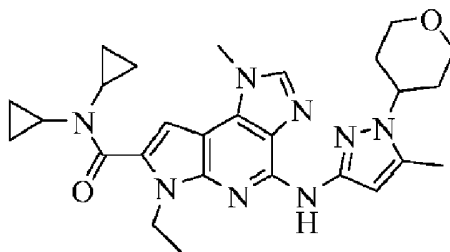


***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(1-metoxipropan-2-il)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

Preparado como descrito no exemplo 77.

MS (ESI) m/z 491 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,18 (br. s., 1 H) 7,63 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,29 - 4,48 (m, $J=13,31$, 6,82, 6,82, 6,71 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,55 - 3,79 (m, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 2,72 - 2,92 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,49 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,46 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 0,68 - 0,93 (m, 8 H).

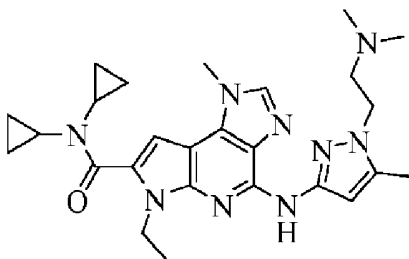
Exemplo 83

***N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]p-rrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando procedimento semelhante ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 503 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,12 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,09 – 4,23 (m, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 3,55 (td, $J=12,00, 1,80$ Hz, 2 H) 2,73 – 2,89 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,25 – 2,36 (m, 2 H) 1,84 (dd, $J=12,76, 2,22$ Hz, 2 H) 1,50 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,71 – 0,91 (m, 8 H).

Exemplo 84

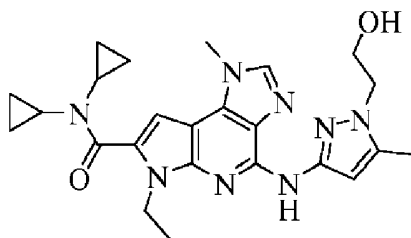
***N,N*-diciclopropil-4-(1-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 490 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,08 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 4,65 (q, $J=7,21$ Hz, 2 H) 4,24 (br. s., 2 H) 4,01 (s, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 2 H) 2,70 - 2,89 (m, 2 H) 2,50 (br. s., 6 H) 2,37 (s, 3 H) 1,49 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 0,71 - 0,91 (m, 8 H).

Exemplo 85



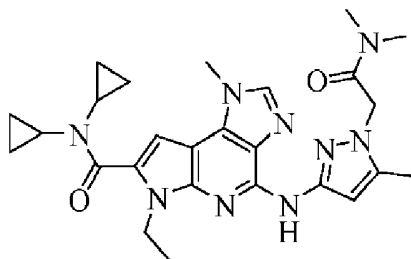
***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 463 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 4,60 (q, J=7,21 Hz, 2 H) 4,09 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 3,88 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 2,88 – 3,00 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,43 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 0,62 – 0,98 (m, 8 H).

Exemplo 86

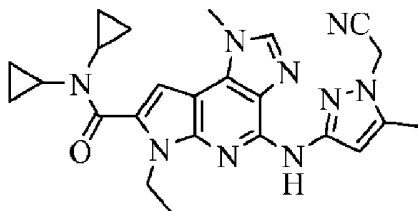


N,N-diciclopropil-4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 504 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.93 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 4.97 (s, 2 H) 4.61 (q, J=6.94 Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 2.79 – 2.97 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 1.44 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 0.72 – 0.91 (m, 8 H).

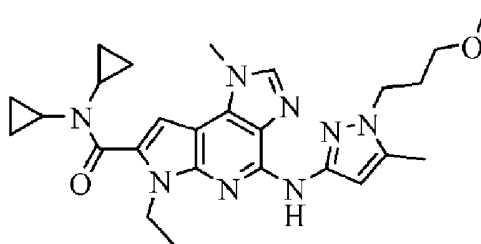
Exemplo 87

4-(1-(cyclopropylamino)-5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 458 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMIO-*d*)TM ppm 8,17 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 4,93 (s, 2 H) 4,65 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 2,76 - 2,92 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 1,50 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 0,68 - 0,93 (m, 8 H).

Exemplo 88

N,N-diciclopropil-6-etil-4-(1-(3-metoxipropil)-5-metil-1H-

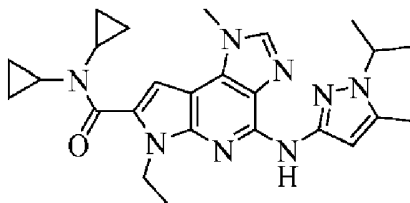
pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 491 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)TM ppm 8,11 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 6,78 - 6,89 (m, 1 H) 4,66 (q, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,06 (t, *J*=6,60 Hz, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 3,29 - 3,39 (m, 4 H) 2,75 - 2,91 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,08 (dq, *J*=6,38, 6,16 Hz, 2 H) 1,50 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 0,70 - 0,94 (m, 8 H).

Exemplo 89

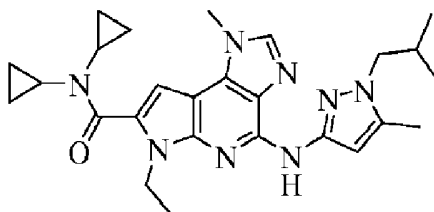


***N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(1-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 461 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,19$ Hz, 2 H) 4,25 - 4,48 (m, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 2,66 - 2,90 (m, $J=7,13, 7,13, 3,85, 3,47$ Hz, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 1,38 - 1,58 (m, 9 H) 0,68 - 0,91 (m, 8 H).

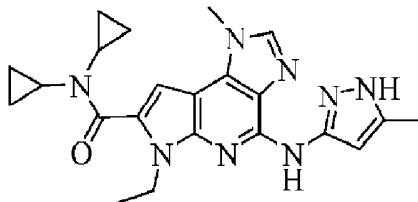
Exemplo 90

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-isobutil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 475 (M+H).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,11 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,66 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=7,48$ Hz, 2 H) 2,74 - 2,89 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 1,50 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 0,94 (d, $J=6,60$ Hz, 6 H) 0,72 - 0,88 (m, 8 H).

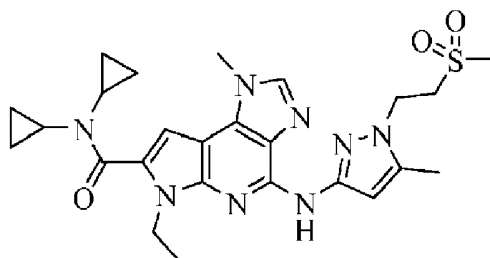
Exemplo 91

Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Preparado usando um protocolo similar ao do exemplo 72 a partir de hidrazina.

MS (ESI) m/z 419,3 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 8,70 (br s, 1 H), 7,91 (br s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,09 (br s, 1 H), 4,64 (q, 2 H, $J = 7,03$ Hz), 4,08 (s, 3 H), 2,74 - 2,95 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,51 (t, 3 H, $J = 7,15$ Hz), 0,81 - 0,95 (m, 4 H), 0,70 - 0,81 (m, 4 H)

Exemplo 92

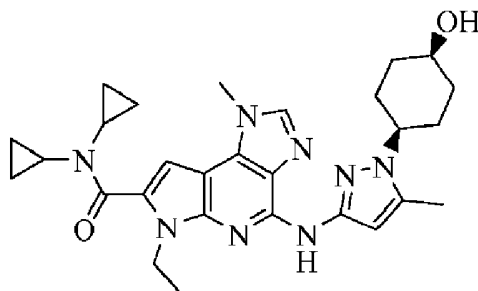
***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((5-metil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando o mesmo procedimento do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 525,3 (M+H)

^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,25 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,54 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4,36 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,75-0,78 (m, 4H), 0,67-0,71 (m, 4H).

Exemplo 93



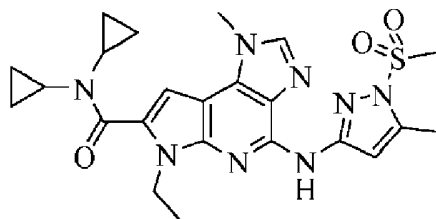
***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-((1-(*cis*-4-hidroxiciclo-hexil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,6-di-hidroimida-zo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando o mesmo procedimento do exemplo 77.

MS (ESI) m/z 517,4 (M+H)

^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,14 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,59 (q, 2H, $J = 8$ Hz),

4,01-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88-3,93 (m, 1H), 2,73-2,77 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 1,93-1,96 (m, 2H), 1,59-1,73 (m, 4H), 1,42 (t, 3H, J = 8 Hz), 0,73-0,78 (m, 4H), 0,66-0,70 (m, 4H).

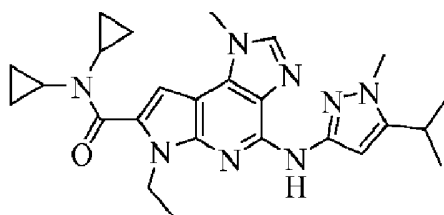
Exemplo 94

***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((5-metil-1-(metilsulfonil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando o mesmo procedimento do exemplo 77.

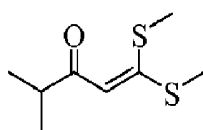
MS (ESI) m/z 497,3 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,46 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,54 (q, 2H, J= 8 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72-2,76 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J= 8 Hz), 0,72-0,78 (m, 4H), 0,66-0,69 (m, 4H).

Exemplo 95

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

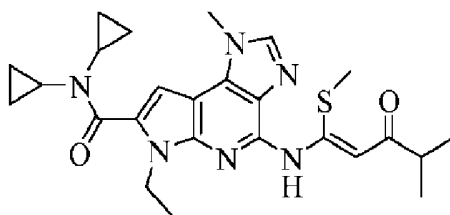
95A Preparação de 4-metil-1,1-bis(metiltio)pent-1-en-3-ona



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **70A**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,08 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

95B Preparação de (*Z*)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(4-metil-1-(metiltio)-3-oxopent-1-enilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **70B**.

MS (ESI) m/z 481,4 ($M+H$).

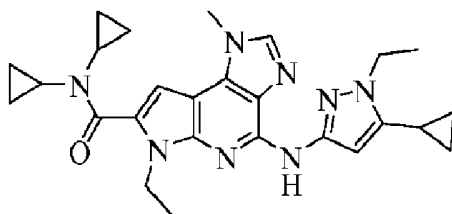
95 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **73**.

MS (ESI) m/z 461,4 (M+H).

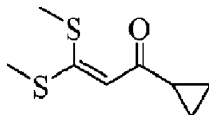
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,93 - 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,82 - 0,89 (m, 4H), 0,72-0,78 (m, 4H).

Exemplo 96



N,N-diciclopropil-4-(5-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

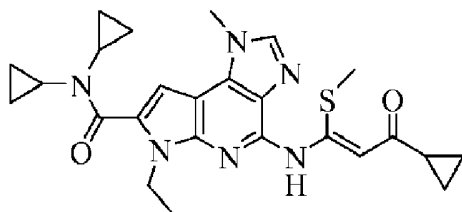
96A Preparação de 1-ciclopropil-3,3-bis(metiltio)prop-2-en-1-ona



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **72**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,23 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 1,09 (quin, $J = 3,7$ Hz, 2H), 0,82 - 0,88 (m, 2H).

96B Preparação de (Z)-N,N-diciclopropil-4-(3-ciclopropil-1-(metiltio)-3-oxoprop-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrólo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **72B**.

MS (ESI) m/z 479,3 ($M+H$).

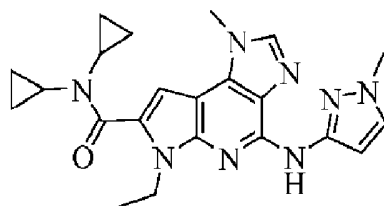
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 14,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,17 - 1,28 (m, 2H), 0,69 - 0,91 (m, 10H).

96 Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(5-ciclopropil-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **73**.

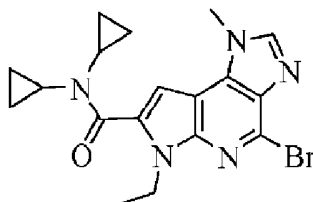
MS (ESI) m/z 473,3 (M+H).

Exemplo 97



***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

97A Preparação de 4-bromo-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



Um frasco de fundo redondo carregado com 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo [4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (134,4 mg, 0,397

mmol) em atmosfera de azoto foi tratado com dibromometano (397 μ l). Adicionou-se nitrato isoamílico (107 μ l, 0,794 mmol) e a mistura de reacção foi aquecida a 60 °C 3,5 h e arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Os materiais orgânicos foram colocados directamente sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. Isolou-se 4-bromo-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (0,156 g, 0,388 mmol, 98% de rendimento) como um sólido vítreo castanho. O produto foi usado imediatamente na reacção seguinte.

MS (ESI) m/z 404,2 (M+H)

97 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

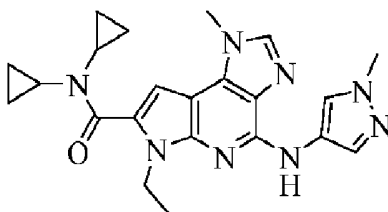
A um recipiente contendo 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (11,89 mg, 0,122 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,67 mg, 5,10 μ mol), Xantphos (5,90 mg, 10,20 μ mol) e carbonato de cézio (100 mg, 0,306 mmol) adicionou-se 4-bromo-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo 97A, 41,0 mg, 0,102 mmol) em DME (1020 μ l). A mistura de reacção foi aspergida com árgon durante 5 min, o recipiente foi fechado e a mistura de reacção foi aquecida a 60°C durante 4 h e 80°C durante 16 h. A mistura de reacção foi concentrada *in*

vacuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna relâmpago usando uma coluna Isco 40g eluindo com 0-5% MeOH/ CH₂Cl₂ seguido de purificação adicional com HPLC preparativa. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (13 mg, 0,030 mmol, 29,5% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) *m/z* 4193 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,31 (d, 1H, *J*= 2,26 Hz), 7,16 (d, 1 H, *J*= 2,26 Hz), 6,86 (s, 1 H), 4,65 (q, 2 H, *J* = 7,03 Hz), 4,01 (s, 3 H), 3,85 (s, 3H), 2,78 – 2,87 (m, 2 H), 1,49 (t, 3 H, *J*= 7.15 Hz), 0,81 – 0,89 (m, 4 H), 0,71 – 0,80 (m, 4 H)

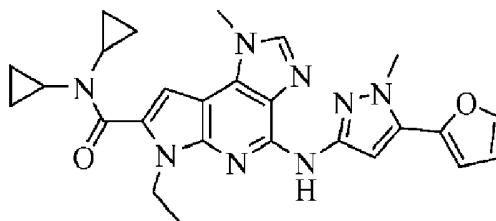
Exemplo 98



***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo [4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao usado para o exemplo 97.

^1H NMR (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ : 8,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,50 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

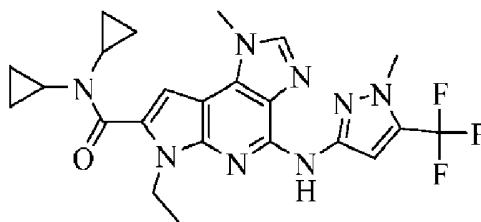
Exemplo 99

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-((5-(2-furil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao usado para o exemplo **73**.

MS (ESI) m/z 485,4 (M+H)

^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,03 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,79 (s, 1 H), 6,54 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,47 (m, 1H), 4,58 (q, 2 H, $J = 7,04$ Hz), 3,94 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,44 (t, 3H), 0,69-0,79 (m, 8H)

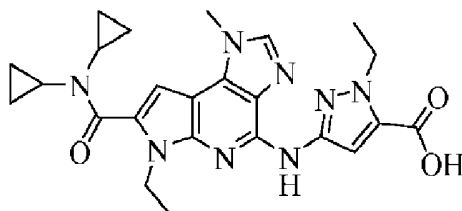
Exemplo 100

***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando um procedimento similar ao usado para o exemplo 73.

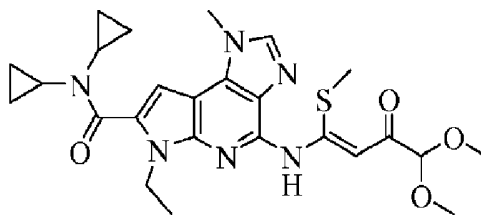
MS (ESI) m/z 487,3 (M+H)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,41 (s, 1 H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,52 (q, 2H, $J = 7,04$ Hz), 4,11 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J = 7,15$ Hz), 0,67-0,80 (m, 8H)

Exemplo 101

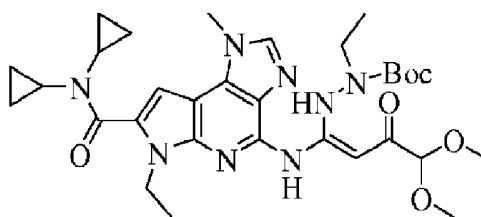
Ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pyrazole-5-carboxílico

101A Preparação de (Z)-N,N-diciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



Adicionou-se hidreto de sódio (142 mg, 3,55 mmol) a 4-amino-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 400 mg, 1,182 mmol) em DMF (7 ml) à temperatura ambiente e a mistura agitada durante 30 min, adicionou-se 1,1-dimetoxi-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona (394 mg, 1,773 mmol) e a agitação continuou durante a noite. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo e lavada com água, 10% de cloreto de lítio e água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 80 g, eluindo com 2-5% metanol/diclorometano). Obteve-se (Z)-N,N-diciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (484 mg, 0,944 mmol, 80 % de rendimento) como um sólido amarelo.

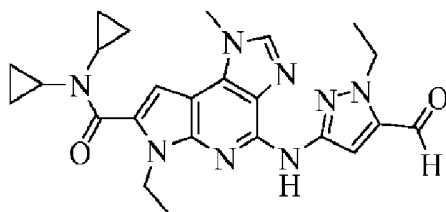
101B Preparação de 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etil-hidrazinocarboxilato de (Z)-*tert*-butilo



Uma mistura de (Z)-*N,N*-diciclopropil-4-(4,4-dimetoxi-1-(metiltio)-3-oxobut-1-enilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **101A**, 160 mg, 0,312 mmol) e 1-etil-hidrazinaecarboxilato de *tert*-butilo (125 mg, 0,780 mmol) em ácido acético (2 ml) foi agitado a 35 °C durante a noite. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 40 g, eluindo com 2-8% metanol/diclorometano). Obteve-se 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etil-hidrazinocarboxilato de (Z)-*tert*-butilo (195 mg, 0,312 mmol, 100 % de rendimento) como um sólido amarelo.

MS (ESI) m/z 625,5 (M+H).

101C Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



Uma mistura de 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-etil-hidrazinocarboxilato de (*Z*)-*tert*-butilo (187 mg, 0,299 mmol) e TFA (25% em dicloroetano, 1,0 ml, 2,99 mmol) foi aquecido a 60 °C durante 0,5h e LC/MS mostrou que a reacção estava completa. O solvente foi evaporado e o resíduo separado entre bicarbonato de sódio saturado e diclorometano. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída mais duas vezes com diclorometano. A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 24 g, eluindo com 1-5% de metanol/diclorometano). Obteve-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (80 mg, 0,174 mmol, 58,0 % de rendimento) como um sólido amarelo.

MS (ESI) m/z 461,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 9,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,52 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,80 - 2,86 (m, 2H), 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,83 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H)

101 Preparação do ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1H-pirazole-5-carboxílico

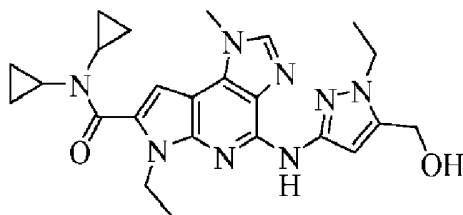
A uma mistura de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **101C**, 27 mg, 0,059 mmol) e OXONE (79 mg, 0,129 mmol) em DMF foi agitada à temperatura ambiente durante 20 hrs. Adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano 3 vezes. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto bruto foi purificado com HPLC preparativa para dar o ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1H-pirazole-5-carboxílico (20 mg, 98% de rendimento).

MS (ESI) m/z 477,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, METANOL- d_4) δ : 7,96 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,70 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60

(q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 1,45 (t, $J = 6,94$ Hz, 3H), 1,44 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 0,85 - 0,92 (m, 4H), 0,77 - 0,82 (m, 4H)

Exemplo 102



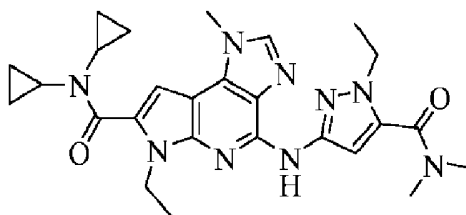
***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (10% peso em alumina, 13,14 mg, 0,035 mmol) a *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-formil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **101C**, 16 mg, 0,035 mmol) em metanol (1 ml) à temperatura ambiente e a mistura de reacção foi agitada durante 0,5 h. A alumina sólida foi removida por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 4 g, eluído com 2-10% metanol/diclorometano). Obteve-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (14 mg, 86% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) m/z 563,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,09 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,72 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 4,57 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,15 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76 – 2,84 (m, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,81 – 0,87 (m, 4H), 0,71 – 0,76 (m, 4H)

Exemplo 103



***N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

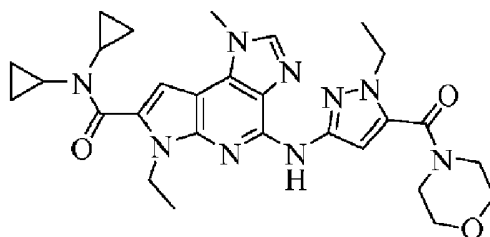
Uma mistura do ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-etil-1*H*-pirazole-5-carboxílico (exemplo 101, 28 mg, 0,059 mmol), HATU (26,8 mg, 0,071 mmol) e dimetilamina (2M em THF, 59 μl , 0,118 mmol) em DMF (1 ml) foi agitado à temperatura ambiente durante 2 h. Adicionou-se água e a mistura de reacção foi extraída 3 vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas

foram lavadas duas vezes com 10% de cloreto de lítio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna 5u coluna C18, coluna de 21,2x250 mm, tempo de retenção 15,317 min, gradiente 30-100% de metanol aquoso durante 20 minutos contendo acetato de amônio 10 mM, fluxo 20 ml/min e monitorização a 254 nm). Obteve-se *N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo-[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (20 mg, 66,9% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 504,5 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (br. s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.61 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J = 7,0$ Hz, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79 - 2.86 (m, 2H), 1.47 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1.46 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 0.83 - 0.89 (m, 4H), 0.73 - 0.78 (m, 4H)

Exemplo 104



N,N-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(morfolino-4-

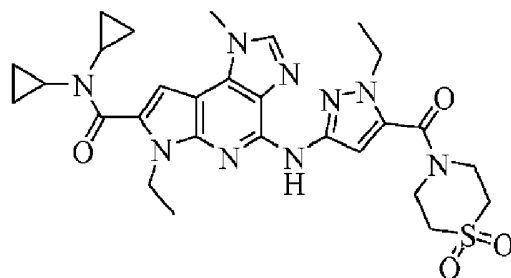
**carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

MS (ESI) m/z 546,5 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,60 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,82 (br. s., 5H), 3,76 (br. s., 3H), 2,74 - 2,93 (m, 4H), 1,48 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 1,47 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 0,84 - 0,90 (m, 4H), 0,74 - 0,78 (m, 4H).

Exemplo 105



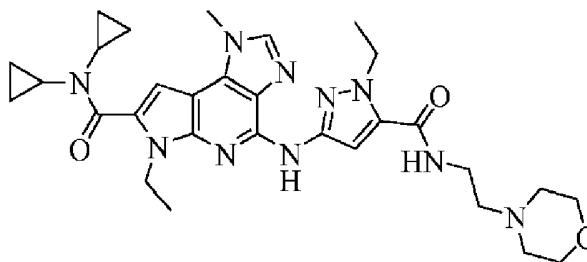
***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(tiomorfolino-1,1-
dióxido-4-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-
hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

MS (ESI) m/z 594,5 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,55 (q, $J = 7,03$ Hz, 2H), 4,20 – 4,34 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,13 (br. s., 4H), 2,77–2,89 (m, 2H), 1,46 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 1,43 (t, $J = 7,21$ Hz, 3H), 0,82 – 0,88 (m, 4H), 0,72 – 0,77 (m, 4H).

Exemplo 106



***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(2-morfolinoetilcarbamoyl)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

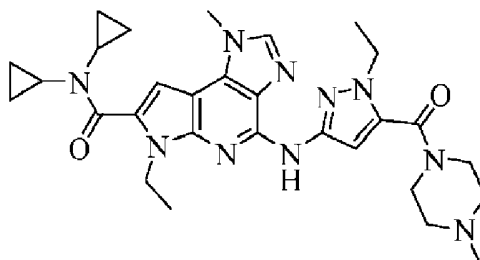
O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 103.

MS (ESI) m/z 589,6 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,64 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (br. s., 4H),

3,61 (br. s., 2H), 2,80 - 2,87 (m, 2H), 2,67 (br. s., 2H), 2,57 (br. s., 3H), 1,71 (br. s., 3H), 1,53 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,84 - 0,90 (m, 4H), 0,74 - 0,79 (m, 4H).

Exemplo 107

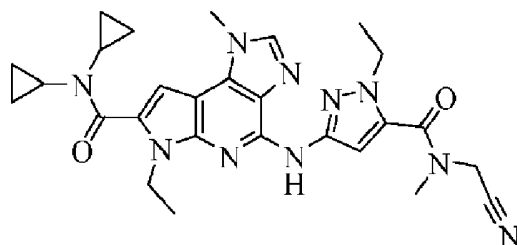


N,N-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidro-imidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 103.

MS (ESI) m/z 559,5 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,63 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,88 (br. s., 4H), 2,80 - 2,86 (m, 2H), 2,54 (br. s., 4H), 2,40 (br. s., 3H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 - 0,90 (m, 4H), 0,73 - 0,79 (m, 4H).

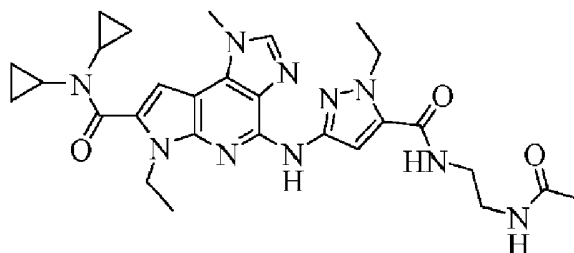
Exemplo 108

4-(5-((cianometil) (metil) carbamoil)-1-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

MS (ESI) m/z 529,3 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (br. s., 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,54 (br. s., 2H), 4,27 - 4,34 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,41 (br. s., 3H), 2,79 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,83 - 0,89 (m, 4H), 0,73 - 0,78 (m, 4H).

Exemplo 109

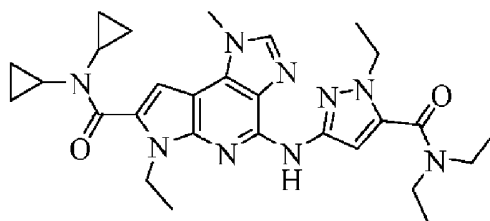
4-((5-((2-acetamidoetil)carbamoil)-1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

MS (ESI) m/z 561,5 (M+H).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (br. s., 2H), 7,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,61 - 3,66 (m, 2H), 3,52 - 3,58 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,26 (s, 1H), 0,82 - 0,90 (m, 4H), 0,70 - 0,77 (m, 4H)

Exemplo 110



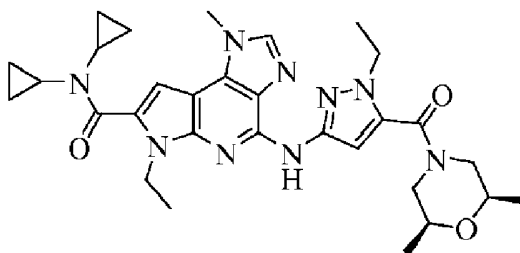
N,N-diciclopropil-4-((5-(diethylcarbamoil)-1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

.

MS (ESI) m/z 532,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (br. s., 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,51 - 3,62 (m, 4H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 1,40 - 1,47 (m, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 0,80 - 0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,77 (m, 4H)

Exemplo 111

***N,N*-diciclopropil-4-((5-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil)carbonil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)amino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

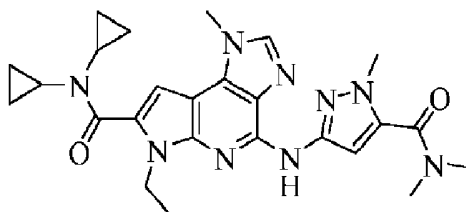
O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **103**.

MS (ESI) m/z 574,4 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,62 (q, $J = 6,9$

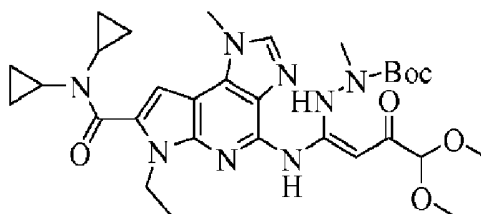
Hz, 2H), 4,21 - 4,28 (m, 2H), 4,07 - 4,20 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,61 (br. s, 2H), 2,91 (br. s, 1H), 2,79 - 2,85 (m, 2H), 2,60 (br. s, 1H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,07 - 1,36 (m, 6H), 0,81-0,88 (m, 4H), 0,72 - 0,78 (m, 4H)

Exemplo 112



***N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

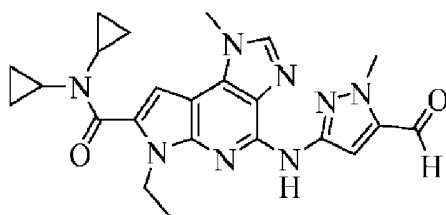
112A Preparação de 2-(1-(7-(diciclopropilcarbamoil)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrol[2,3-b]piridin-4-ilaminol-4,4-dimetoxi-3-oxobut-1-enil)-1-metil-hidrazinocarboxilato de (Z)-*tert*-butilo



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **101B**.

MS (ESI) m/z 611,7 (M+H).

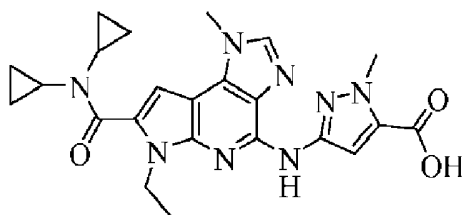
112B Preparação of *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-formil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1-metil-1,6-di-hidroimidazo-[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **101C**.

MS (ESI) m/z 447,3 (M+H).

112C Preparação do ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridin-4-ilamino)-1-metil-1*H*-pirazole-5-carboxílico



O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **101**.

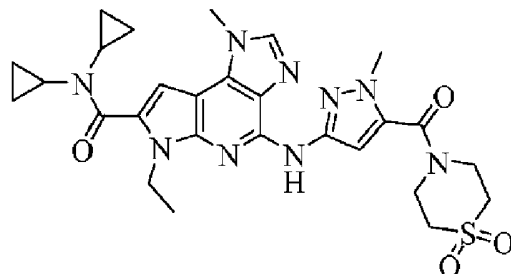
MS (ESI) m/z 463,3 (M+H).

112 Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

Uma mistura do ácido 3-(7-(diciclopropilcarbamoyl)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilamino)-1-metil-1*H*-pirazole-5-carboxílico (39,8 mg, 0,086 mmol), HATU (49,0 mg, 0,129 mmol) e dimetilamina, 2M2M em THF (0,086 ml, 0,172 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Adicionou-se água e a mistura de reacção foi extraída com acetato de etilo 3 vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com 10% de cloreto de lítio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-4-(5-(dimetilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (23 mg, 54,1% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) *m/z* 490,2 (*M*+*H*).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,61 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,79 – 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,82 – 0,89 (m, 4H), 0,72 – 0,79 (m, 4H).

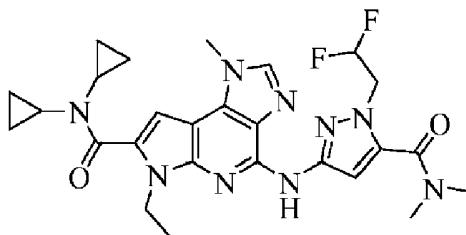
Exemplo 113

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-metil-5-(tiomorfolino1,1-dióxido -4-carbonil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo **112**.

MS (ESI) m/z 580,3 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,29 (s., 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,31 (br. s., 4H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,15 (br. s., 4H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 1,45 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,80 - 0,91 (m, 4H), 0,69 - 0,80 (m, 4H).

Exemplo 114

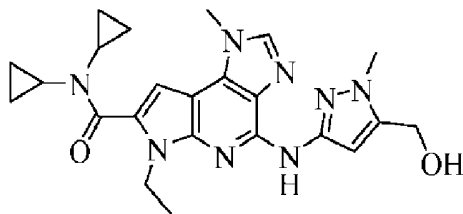
***N,N*-diciclopropil-4-(1-(2,2-difluoroetil)-5-(dimetilcarbamoil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

O composto do título foi preparado usando um método análogo ao usado para preparar o Exemplo 112; excepto a utilização do exemplo **80A**.

MS (ESI) m/z 540,4 (M+H).

^1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ : 8,41 (br. s., 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,17 (tt, J = 55,9, 4,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,72 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,80-0,89 (m, 4H), 0,71 - 0,80 (m, 4H).

Exemplo 115



N

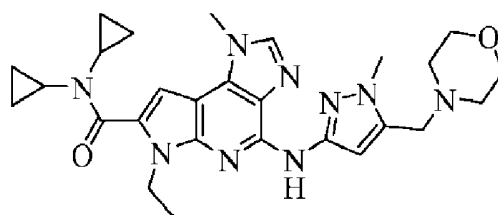
,*N*-diciclopropil-6-etil-4-(5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida

O composto do título foi preparado através de um método similar ao usado para o exemplo 102.

MS (ESI) m/z 449,3 (M+H)

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8,11 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,75 (d, 2H, $J=5,94$ Hz), 4,67 (q, 2H, $J=7,26$ Hz), 4,03 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,68 (t, 3H, $J=6,16$ Hz), 1,50 (t, 3H, $J=7,15$ Hz), 0,75-0,89 (m, 8H)

Exemplo 116



***N,N*-díciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

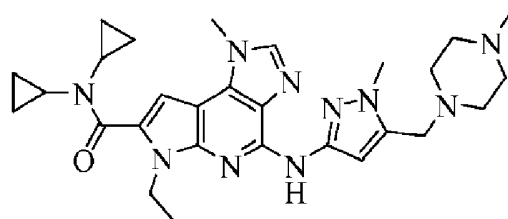
A uma solução em agitação de *N,N*-díciclopropil-6-etil-4-(5-formil-1-metil-1*H*-pirazol-3-ilaminol-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **112B**, 22 mg, 0,049 mmol) e crivos moleculares 4Å (30 mg) em MeOH (2 ml) adicionou-se morfolina (0,017 ml, 0,197 mmol). Após a solução ser agitada à temperatura ambiente durante 12 hrs, adicionou-se então boro-hidreto de sódio (7,46 mg, 0,197 mmol) e agitou-se durante 3 hrs. A

solução foi ajustada a pH = 4 com HCl 1N, neutralizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e depois extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando uma coluna Isco 40 g, eluindo com 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ para dar *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (14,3 mg, 0,027 mmol, 54,9 % de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) *m/z* 518,3 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,99 (br s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,78 (s, 1H), 4,56 (q, 2 H *J*= 7,04 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,42 (t, 3H *J*= 7,02 Hz), 0,66-0,80 (m, 8H)

Exemplo 117



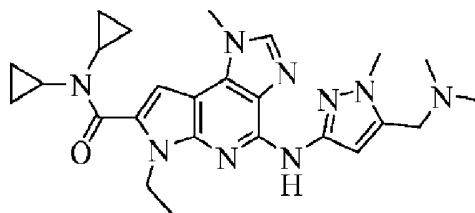
N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(1-metil-5-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Sintetizado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 116.

MS (ESI) m/z 531,4 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,05 (br s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,01 (s, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,56 (q, 2 H J = 6,75 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, J= 7,04 Hz), 0,67-0,80 (m, 8H)

Exemplo 118

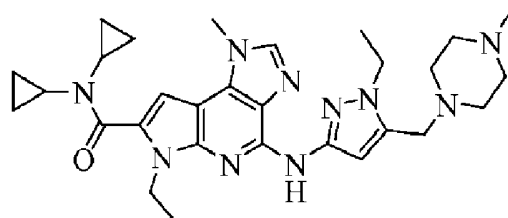


N,N-diciclopropil-4-(5-((dimetilamino)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Sintetizado usando um método análogo ao usado para preparar o exemplo 116.

MS (ESI) m/z 476,4 (M+H)

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,45 (s, 1 H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1 H), 4,52 (q, 2H, J= 7,04 Hz), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 1,37 (t, 3H, J= 6,82 Hz), 0,64-0,87 (m, 8H)

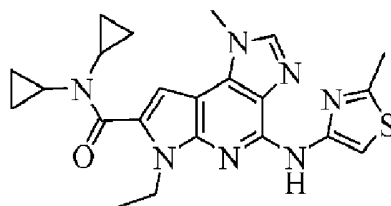
Example 119

***N,N*-diciclopropil-6-etil-4-(1-etil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1,6-dihidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida**

Preparado usando o intermediário **101B** e o procedimento usado para o exemplo **116**.

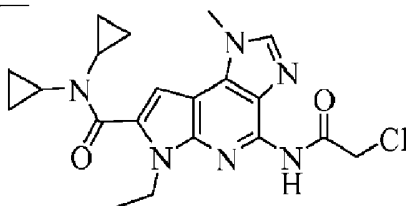
MS (ESI) m/z 545,4 (M+H)

^1H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,03 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1 H), 4,55 (q, 2 H, J = 7,04 Hz), 4,03 (q, 2H, J = 5,72 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,93 (br s, 3H), 2,63-2,84 (br m, 10H), 1,42 (t, 3H, J = 7,04 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,26 Hz), 0,69-0,79 (m, 8H)

Exemplo 120

***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

120A Preparação de 4-(2-cloroacetamido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



A um frasco de fundo redondo carregado com 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (example **1J**, 47,2 mg, 0,139 mmol) adicionou-se diclorometano (697 µl) e trietilamina (35,0 µl, 0,251 mmol). Adicionou-se gota a gota cloreto de cloro-acetilo (12,20 µl, 0,153 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16h. Adicionou-se mais cloreto de cloro-acetilo (12,20 µl, 0,153 mmol). A mistura de reacção foi diluída com diclorometano. Os materiais orgânicos foram lavados com água, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. Isolou-se 4-(2-cloro-acetamido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (58,5 mg, 101 % de rendimento) como uma pasta laranja. O material foi usado em reacções subsequentes sem purificação adicional.

MS (ESI) m/z 415,0 (M+H)

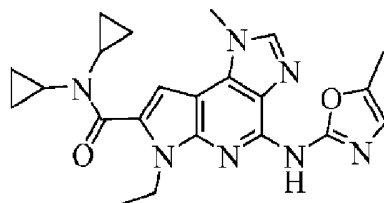
¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 8,04 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, *J* = 7,11 Hz), 4,24 (s, 3H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 1,47 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 0,83 - 0,92 (m, 4H), 0,71 - 0,80 (m, 4H)

120 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridino-7-carboxamida

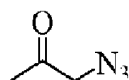
A uma solução de 4-(2-cloroacetamido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo-[2,3-b]piridino-7-carboxamida (58,5 mg, 0,141 mmol) em DMF (176 µl) adicionou-se tioacetamida (12,71 mg, 0,169 mmol). O recipiente foi fechado e a mistura de reacção foi aquecida a 80°C, 3 h. A mistura de reacção foi concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi suspenso em MeOH e purificado por Prep-HPLC. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(2-metiltiazol-4-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (4,05 mg, 6,6% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 436,0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (q, 2H, *J* = 7,19 Hz), 4,03 (s, 3H), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,03 Hz), 0,73 - 0,81 (m, 4H), 0,62 - 0,69 (m, 4H)

Exemplo 121

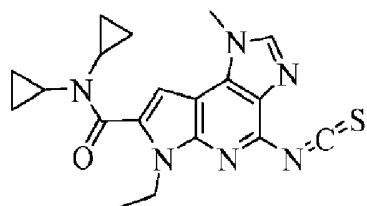
***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

121A Preparação de 1-azidopropan-2-ona

A uma solução de cloro-acetona (0,680 ml, 8,53 mmol) em acetona (10 ml) e água (5,00 ml) adicionou-se azida de sódio (0,555 g, 8,53 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente 3,5 h. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida. A restante solução aquosa foi extraída com diclorometano (2x). Os materiais orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado *in vacuo* para dar 1-azidopropan-2-ona (0,641 g, 6,47 mmol, 76 % de rendimento) como um óleo castanho. Este material foi usado sem qualquer purificação.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 3,96 (s, 2H), 2,21 (s, 3H)

121B Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



A uma mistura de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (example **1J**, 194,5 mg, 0,575 mmol) em diclorometano (2874 µl) num frasco de fundo redondo, em atmosfera de azoto, adicionou-se 1,1'-thiocarbonildi-2(1*H*)-piridona (133 mg, 0,575 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi concentrada sob pressão reduzida. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (180 mg, 94% de rendimento) como um sólido pegajoso amarelo. O material foi usado como tal nas reacções subsequentes.

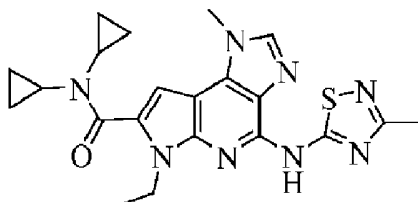
MS (ESI) *m/z* 381,1 (M+H)

121 Preparação de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

A uma solução de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo-[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (exemplo **121B**, 45,7 mg, 0,120 mmol) em dioxana (343 μ l) adicionou-se 1-azidopropan-2-ona (14,28 mg, 0,144 mmol) e trifenilfosfina (37,8 mg, 0,144 mmol). Os conteúdos do frasco foram imersos num banho de óleo pré-aquecido durante 35 minutos e arrefecido até à temperatura ambiente. O resíduo foi diluído com acetato de etilo e parada a reacção com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os materiais orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia relâmpago numa coluna Isco 12 g eluindo com 1-10% MeOH/CH₂Cl₂. O sólido amarelo pálido foi suspenso em MeOH e ainda purificado por HPLC preparativa. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(5-metiloxazol-2-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-*d*]pirrolo[2,3-*b*]piridino-7-carboxamida (10 mg, 25% de rendimento) como um sólido branco.

MS (ESI) *m/z* 420,0 (M+H)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,86 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 1,51 Hz), 4,41 (q, 2H, *J* = 7,28 Hz), 4,02 (s, 3H), 2,85 - 2,98 (m, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 3H), 1,27 (t, 3H, *J* = 7,15 Hz), 0,71 - 0,80 (m, 4H), 0,60-0,70 (m, 4H)

Exemplo 122

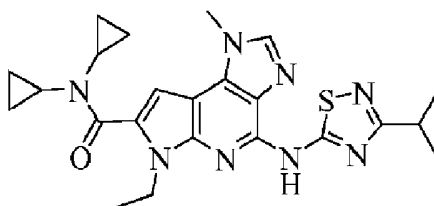
***N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Uma mistura de *N,N*-diciclopropil-6-etil-4-isotiocianato-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **121B**, 0,042 g, 0,111 mmol), cloreto de acetamidina (10,49 mg, 0,111 mmol), e base de Hünig (0,058 ml, 0,333 mmol) em DMF (0,617 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se azodicarboxilato dietílico (0,088 ml, 0,222 mmol) e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reacção foi concentrada. O resíduo foi suspenso em MeOH e purificado por HPLC preparativa. Isolou-se *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (4,32 mg, 9% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS (ESI) m/z 437,1 (M+H)

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,28

(s, 1 H), 4,73 (q, 2 H, $J=7,19$ Hz), 4,13 (s, 3 H), 2,93 - 3,01 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 1,53 (t, 3 H, $J=7,03$ Hz), 0,83 - 0,92 (m, 4 H), 0,76 - 0,83 (m, 4 H)

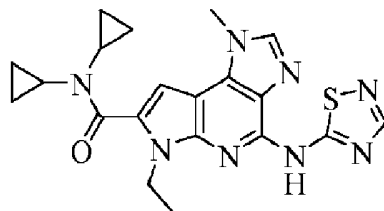
Exemplo 123

Preparação de N,N-diciclopropil-6-etil-4-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Este composto foi preparado de acordo com o exemplo 122 usando cloreto de isobutirimidamida (15,08 mg, 0,123 mmol) e azodicarboxilato de diisopropilo (47,8 μ l, 0,246 mmol). Isolou-se N,N-diciclopropil-6-etil-4-(3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (21 mg, 34,9 % de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

MS (ESI) m/z 465,3 (M+H)

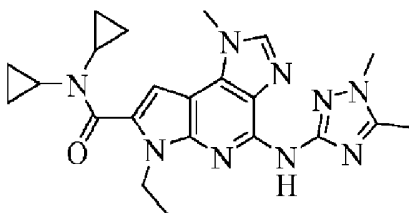
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,64 (q, 2H, $J=6,94$ Hz), 4,06 (s, 3H), 3,10 (ddd, 1H, $J=13,93, 6,90, 6,78$ Hz), 2,86 - 3,00 (m, 2H), 1,42 (t, 3H, $J=7,03$ Hz), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,72 - 0,81 (m, 4H), 0,63 - 0,71 (m, 4H)

Exemplo 124**4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-N,N-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

Uma mistura de *N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-4-tioureido-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **2B**, 30 mg, 0,075 mmol) e 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1 g, 8,39 mmol) foi aquecida a 50 °C durante 2h. O excesso de 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina foi evaporado *in vacuo* e o exemplo bruto foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e adicionada *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina (24,4 mg, 0,113 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. Adicionou-se água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar 4-(1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (7 mg, 19,2% de rendimento) como um sólido amarelo.

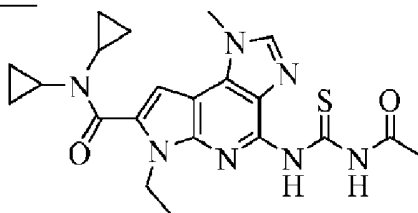
MS (ESI) m/z 423,0 (M+H).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,74 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,94 - 3,00 (m, 2H), 1,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,82 - 0,89 (m, 4H), 0,75 - 0,82 (m, 4H)

Exemplo 125

***N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida**

125A Preparação de 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida



A uma solução de 4-amino-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo **1J**, 60 mg, 0,177 mmol) em acetona (1,182 ml) adicionou-se isotiocianato de acetilo (0,020 ml, 0,230 mmol). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h. LC/MS mostrou que restava

ainda metade do material de partida. Adicionou-se mais 0,5 equivalente de isotiocianato de acetilo e a mistura de reacção foi aquecida a 35°C durante a noite. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia relâmpago em gel de sílica usando um sistema automático ISCO (coluna 24 g, eluindo com 2-8% metanol/diclorometano). Obteve-se 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (34 mg, 43,6 % de rendimento) como um sólido amarelo.

MS (ESI) m/z 440,1 (M+H).

125 Preparação de *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida

Uma mistura de 4-(3-acetiltioureido)-*N,N*-diciclopropil-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carboxamida (exemplo 125A, 17 mg, 0,039 mmol) e metil-hidrazina (2,486 µl, 0,046 mmol) em ácido acético (0,5 ml) foi aquecida a 80 °C durante 4h, LC/MS mostrou que ainda restava material de partida. Adicionou-se mais metil-hidrazina (2,486 µl, 0,046 mmol) e o aquecimento continuou durante mais 2 h, quando a reacção estava completa. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar *N,N*-diciclopropil-4-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-6-etil-1-metil-1,6-di-hidroimidazo[4,5-d]pirrolo[2,3-b]piridino-7-carbo-

xamida (5,2 mg, 30,7% de rendimento) como um sólido esbranquiçado.

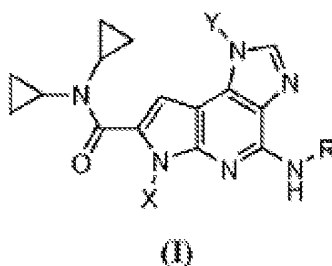
MS (ESI) m/z 434,3 (M+H).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,77 – 2,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,79 – 0,86 (m, 4H), 0,71 – 0,77 (m, 4H).

Lisboa, 26 de setembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula

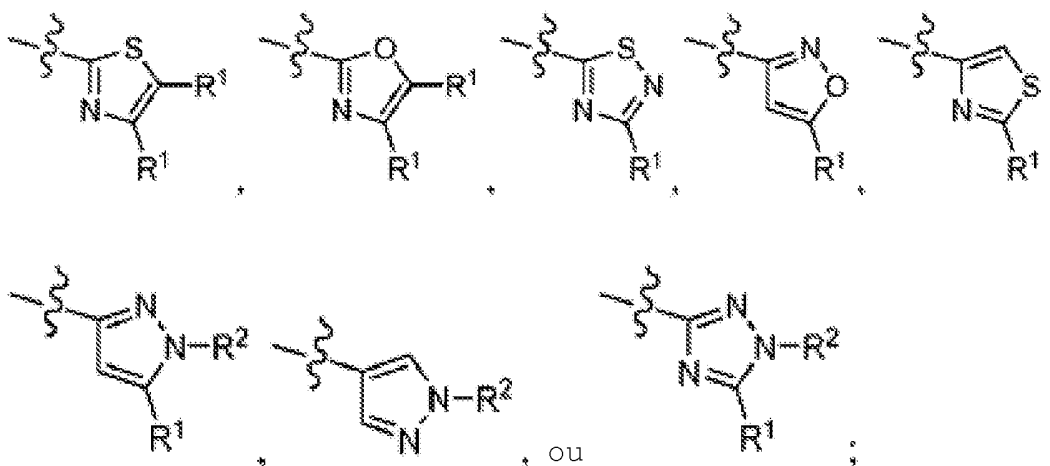


ou um estereoisómero, tautómero ou um seu sal aceitável em termos farmacêuticos, em que:

Y é alquilo C₁₋₄;

X é alquilo C₁₋₄;

R é



qualquer um deles estando facultativamente fundido com um carbociclo ou heterociclo de 5 ou 6 componentes tendo um heteroátomo seleccionado entre NR³ ou S, o referido

carbociclo ou heterociclo fundido sendo facultativamente substituído com 0-3 R^1 . R^1 é H, halo, CN, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c , CF_3 , $CONR^aR^a$, NR^aR^a , $COOR^b$, SO_2 -alquilo C_{1-4} , $C(O)R^d$, cicloalquilo substituído com 0-3 R^e , furanilo, tetra-hidropiranilo ou piridinilo;

R^2 está ausente, H, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c , $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , SO_2 -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou tetra-hidropiranilo;

R^3 está ausente, H, ou $C(O)O$ -alquilo C_{1-4} ;

R^a é H, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^e , C_{3-6} cicloalquilo substituído com 0-3 R^e , tetra-hidropiranilo ou dioxotetra-hidrotiofenilo;

R^b é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^c é H, halo, CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , N (alquilo C_{1-4})₂, $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂, SO_2 -alquilo C_{1-4} ou morfolinilo ou piperazinilo, qualquer um deles sendo facultativamente substituídos com 0-1 alquilo C_{1-4} ;

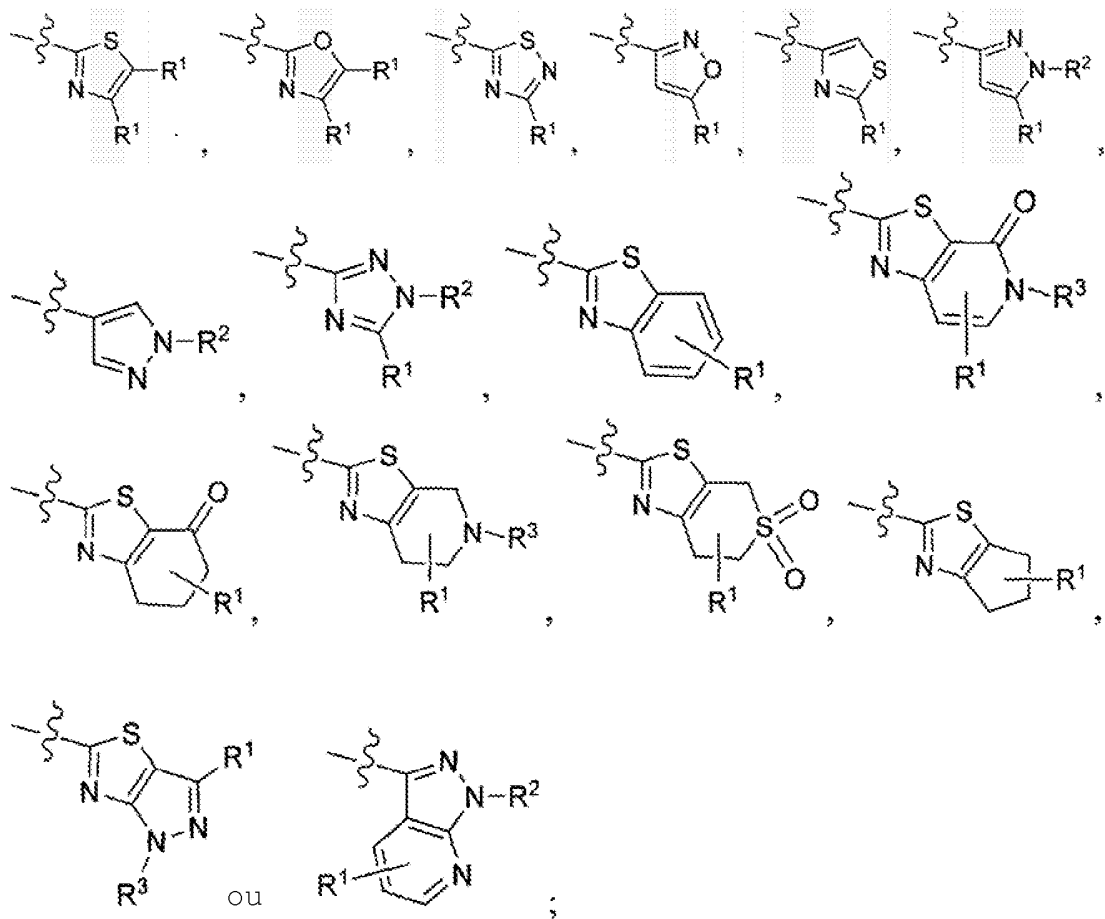
R^d é alquilo C_{1-6} ou azeridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxido-tiomorfolinilo ou tetra-hidropiranilo, qualquer um deles sendo substituídos com 0-2 R^e ; e

R^e é H, halo, CN, alquilo C_{1-4} , OH, O-alquilo C_{1-4} , SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NHC(O)$ -alquilo C_{1-4} , morfolinilo, $OC(O)$ -alquilo C_{1-4} , $C(O)N$ (alquilo C_{1-4})₂ ou O-alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} .

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que
Y é etilo;

X é metilo; e

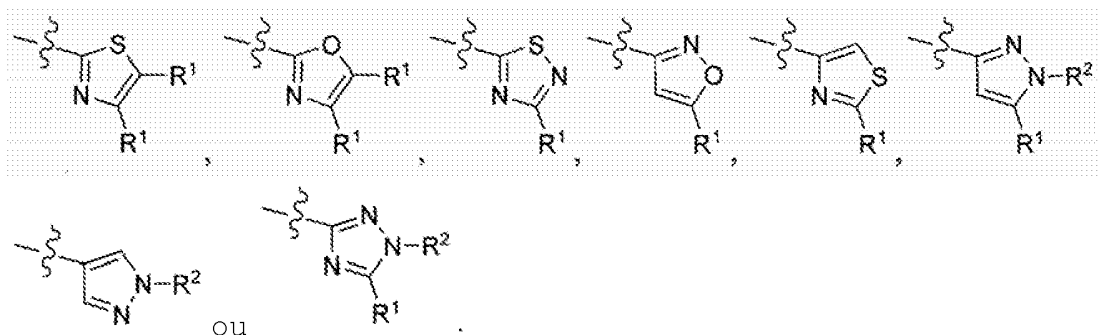
R é



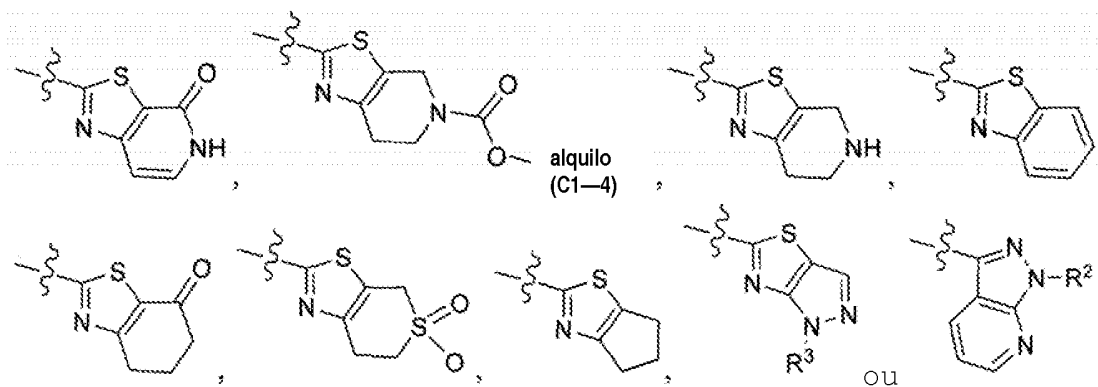
qualquer um deles estando facultativamente substituído com 0-3 R¹;

ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal aceitável em termos farmacêuticos.

3. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que R é

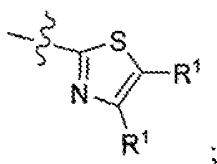


4. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que R é



qualquer um deles está facultativamente substituído com 0-2 R¹.

5. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que R é



R¹ é H, halo, alquilo C₁₋₆ substituído com 0-3 R^c, CF₃,

CONR^aR^a , COOR^b , C(O)R^d , cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou furanilo;

R^2 é H, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c , SO_2 -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou tetra-hidropiraniilo;

R^a é H ou alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^e ;

R^b é H ou alquilo C_{1-6} ;

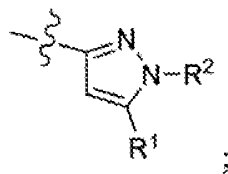
R^c é H, halo, CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{C(O)N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$, SO_2 -alquilo C_{1-4} ou morfolinilo ou piperazinilo, qualquer um deles facultativamente substituído com 0-1 alquilo C_{1-4} ;

R^d é alquilo C_{1-6} ou morfolinilo, piperazinilo ou dioxido-tiomorfolinilo, qualquer um dos quais são substituídos com 0-2 R^e ; e

R^e é H, alquilo C_{1-4} , CN, OH, NHC(O) -alquilo C_{1-4} ou morfolinilo; ou um seu estereoisómero, tautómero ou sal aceitável em termos farmacêuticos.

6. O composto de acordo com a reivindicação 2, em que

R é



R^1 é H, halo, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c , CF_3 , CONR^aR^a , COOR^b , C(O)R^d , cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou furanilo;

R^2 é H, alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c , SO_2 -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo substituído com 0-3 R^e ou tetra-hidropiraniilo;

R^a é H ou alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^e ;

R^b é H ou alquilo C_{1-6} ;

R^c é H, halo, CN, OH, O-alquilo C_{1-4} , O-alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , NH_2 , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $C(O)N(C_{1-4}\text{alkyl})_2$, SO_2 -alquilo C_{1-4} ou morfolinilo ou piperazinilo, qualquer um deles facultativamente substituído com 0-1 alquilo C_{1-4} ;

R^d é alquilo C_{1-6} ou morfolinilo, piperazinilo ou dioxido-tiomorfolinilo, qualquer um dos quais são substituídos com 0-2 R^e ; e

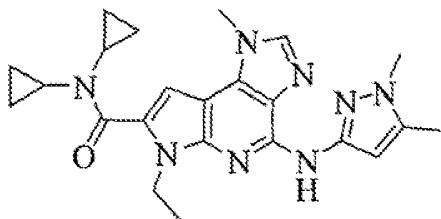
R^e é H, alquilo C_{1-4} , CN, OH, $NHC(O)$ -alquilo C_{1-4} ou morfolinilo; ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal aceitável em termos farmacêuticos.

7. O composto de acordo com a reivindicação 6, em que

R^1 é alquilo C_{1-6} substituído com 0-3 R^c ; e

R^2 é alquilo C_{1-6} .

8. O composto de acordo com a reivindicação 1, que é



ou um seu estereoisômero, tautômero ou sal aceitável em termos farmacêuticos.

9. Uma composição farmacêutica compreendendo um

veículo aceitável em termos farmacêuticos e um ou mais compostos de qualquer uma das reivindicações 1-8 ou seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, tautómeros ou estereoisómeros.

10. Um composto de qualquer uma das reivindicações 1-8 ou seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, tautómeros ou estereoisómeros para usar em terapia.

11. Uso de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-8 ou seus sais aceitáveis em termos farmacêuticos, tautómeros ou estereoisómeros, para a produção de um medicamento para o tratamento de doenças mieloproliferativas ou cancro.

12. Uso de um composto de acordo com a Reivindicação 11, em que o cancro é seleccionado entre tumores sólidos do pâncreas, próstata, pulmão, cabeça e pescoço, mama, cólon, ovário, cancro gástrico, mieloma múltiplo, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitose sistémica e doenças hematológicas malignas tais como leucemia mielógena aguda (incluindo leucemia mielógena aguda refratária) e leucemia linfóide aguda ou a doença mieloproliferativa é policitemia vera, trombocitopenia essencial ou mielofibrose primária.

13. Um ou mais dos compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 para usar no tratamento de doenças mieloproliferativas ou cancro num mamífero.

14. Um ou mais compostos para usar de acordo com a reivindicação 13, em que o cancro é seleccionado entre tumores sólidos do pâncreas, próstata, pulmão, cabeça e pescoço, mama, cólon, ovário, cancro gástrico, mieloma múltiplo, melanoma, neuroblastoma, glioblastoma, mastocitose sistémica e doenças hematológicas malignas tais como leucemia mielógena aguda (incluindo leucemia mielógena aguda refratária) e leucemia linfóide aguda.

15. Um ou mais compostos para usar de acordo com a reivindicação 13, em que a doença mieloproliferativa é policitemia vera, trombocitopenia essencial ou mielofibrose primária.

Lisboa, 26 de setembro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2006122137 A
- WO 200612237 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1985
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company
- *Synlett*, 2006, 2331
- *Tetrahedron*, 2003, 2631
- **ABU T. KHAN et al.** *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, 2751-2754
- **NICOLAS BROSSE et al.** *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 4757-4764
- **SO OK PARK et al.** *J. Comb. Chem.*, 2009, vol. 11, 315-326