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

(21) BR 112020018286-9 A2

(22) Data do Depósito: 26/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 29/12/2020

(54) Título: 1,2-DI-HIDRO-3H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-3-ONAS SUBSTITUÍDAS

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61P 35/00; A61K 31/519.

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2018 US 62/755,163; 09/03/2018 US 62/641,149.

(71) Depositante(es): RECURIUM IP HOLDINGS, LLC.

(72) Inventor(es): PETER QINHUA HUANG; KEVIN DUANE BUNKER; BRANT CLAYTON BOREN; SAYEE GAJANAN HEGDE; SUNIL PALIWAL; HUI LIU; SUNNY ABRAHAM; ADITYA KRISHNAN UNNI; CHAD DANIEL HOPKINS.

(86) Pedido PCT: PCT US2019019557 de 26/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/173082 de 12/09/2019

(85) Data da Fase Nacional: 08/09/2020

(57) Resumo: 1,2-DI-HIDRO-3H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-3-ONAS SUBSTITUÍDAS. São fornecidos na presente invenção compostos da Fórmula (I). Tais compostos, e também os sais farmaceuticamente aceitáveis e composições dos mesmos, são úteis para o tratamento de doenças ou condições, que incluem as condições caracterizadas por proliferação celular excessiva, como câncer de mama.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"1,2-DI-HIDRO-3H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-3-ONAS SUBSTITUÍDAS"**

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA A QUAISQUER PEDIDOS DE PRIORIDADE

[0001] Todos e quaisquer pedidos para os quais é identificada uma reivindicação de prioridade estrangeira ou nacional, por exemplo, na folha de dados ou solicitação do pedido, conforme depositada com o presente pedido, são por meio deste documento incorporados a título de referência sob 37 CFR 1.57 e as regras 4.18 e 20.6, incluindo os pedidos provisórios US n°s 62/641149, depositado em 9 de março de 2018, e 62/755163, depositado em 2 de novembro de 2018.

Campo da invenção

[0002] O pedido refere-se a compostos que são inibidores do WEE1 e a métodos de uso dos mesmos para tratar condições caracterizadas por proliferação celular excessiva, como câncer.

Descrição da invenção

[0003] A quinase WEE1 desempenha um papel significativo na parada do ponto de checagem G2–M do ciclo celular para reparo do DNA antes da entrada na mitose. As células normais reparam o DNA danificado durante a parada em G1. As células cancerosas frequentemente têm um ponto de checagem G1–S deficiente e dependem de um ponto de checagem G2–M funcional para o reparo do DNA. A WEE1 é superexpressada em vários tipos de câncer.

SUMÁRIO

[0004] Algumas modalidades fornecem um composto da Fórmula (I), ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0005] Algumas modalidades aqui reveladas referem-se a uma composição farmacêutica que pode incluir uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, excipiente farmaceuticamente aceitável ou combinação dos mesmos.

[0006] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir a administração de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) a um indivíduo que tem um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito.

[0007] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor que pode incluir colocar o crescimento ou o tumor em contato com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui

descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito.

[0008] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir colocar um crescimento maligno ou um tumor em contato com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) a um indivíduo que tem um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na

fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir colocar os mesmos em contato com um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir colocar os mesmos em contato com um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito.

[0009] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a atividade de WEE1 em uma célula (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células) que pode incluir fornecer uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para uma célula cancerosa de um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento

para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células). Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células).

[0010] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células), com o uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo). Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo)

na fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito pela inibição da atividade de WEE1 (por exemplo, inibição da atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibição da atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibição da atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuição da superexpressão de WEE1 em células). Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito pela inibição da atividade de WEE1 (por exemplo, inibição da atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibição da atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibição da atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuição da superexpressão de WEE1 em células).

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0011] A WEE1 é uma tirosina quinase que é um componente crítico do controle do ponto de checagem G2 do ciclo celular mediado por ATR que evita a entrada em mitose em resposta ao dano no DNA celular. A ATR fosforila e ativa CHK1, que por sua vez ativa WEE1, levando à fosforilação seletiva de quinase dependente de ciclina 1 (CDK1) em Tyr15, assim estabilizando o complexo CDK1-ciclina B e impedindo a progressão do ciclo celular. Este processo confere uma vantagem em termos de sobrevivência ao permitir que as células tumorais tenham tempo para reparar o DNA danificado antes de entrarem em mitose. A inibição de WEE1 anula o ponto de checagem G2, contribuindo para que as células cancerosas com danos no DNA entrem em mitose não programada e sofram morte celular por catástrofe mitótica. Portanto, a inibição de WEE1 tem o

potencial de sensibilizar tumores aos agentes danificadores do DNA, como cisplatina, e induzir a morte da célula tumoral.

Definições

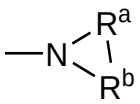
[0012] Exceto onde definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados na presente invenção têm o mesmo significado que é comumente compreendido pelo versado na técnica. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações aqui mencionadas estão aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade exceto onde especificado em contrário. No caso em que haja uma pluralidade de definições para um termo, aqueles nesta seção prevalecem exceto onde especificado em contrário.

[0013] Sempre que um grupo é descrito como sendo "opcionalmente substituído", esse grupo pode ser não substituído ou substituído com um ou mais dos substituintes indicados. De modo semelhante, quando um grupo é descrito como sendo "não substituído ou substituído" se substituído, o substituinte(s) pode(m) ser selecionado(s) dentre um ou mais dos substituintes indicados. Se substituintes não forem indicados, isso significa que o grupo "opcionalmente substituído" ou "substituído" indicado pode ser substituído com um ou mais grupo(s) individualmente e independentemente selecionados dentre alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, aril(alquila), cicloalquil(alquila), heteroaril(alquila), heterociclil(alquila), hidroxila, alcoxila, acila, ciano, halogênio, tiocarbonila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxila, O-carboxila, nitro, sulfenila, sulfinila, sulfonila, haloalquila, hidroxialquila, haloalcoxila, um amino, um grupo amina monossubstituída, um grupo amina dissubstituída e uma amina(alquila C_1-C_6).

[0014] Como usado na presente invenção, "C_a a C_b", em que "a" e "b" são números inteiros, refere-se ao número de átomos de carbono em um grupo. O grupo indicado pode conter de "a" até "b", inclusive, átomos de carbono. Dessa

forma, por exemplo, um grupo "alquila C_1 a C_4" refere-se a todos os grupos alquila tendo de 1 a 4 carbonos, ou seja, de CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- e $(CH_3)_3C$-. Se nenhum "a" e "b" for designado, o intervalo mais amplo descrito nessas definições deve ser assumido.

[0015] Se dois grupos "R" forem descritos como sendo "tomados juntos", os grupos R e os átomos aos quais eles estão ligados podem formar uma cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila ou heterociclo. Por exemplo, sem limitação, se R^a e R^b de um grupo NR^aR^b forem indicados sendo "tomados juntos", isso significa que eles são covalentemente ligados um ao outro para formar um anel:



[0016] Como aqui usado, o termo "alquila" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático completamente saturado. A porção alquila pode ser de cadeia ramificada ou linear. Exemplos de grupos alquila ramificados incluem, mas não se limitam a, isopropila, sec-butila, t-butila e similares. Exemplos de grupos alquila de cadeia linear incluem, mas não se limitam a, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila e similares. O grupo alquila pode ter de 1 a 30 átomos de carbono (sempre que aparecer na presente invenção, uma faixa numérica como "1 a 30", se refere a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, "1 a 30 átomos de carbono" significa que o grupo alquila pode consistir em 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., até e incluindo 30 átomos de carbono, embora a presente definição também abranja a ocorrência do termo "alquila" onde nenhuma faixa numérica é designada). O grupo alquila pode também ser uma alquila de tamanho médio tendo 1 a 12 átomos de carbono. O grupo alquila pode também

ser uma alquila inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo alquila pode ser substituído ou não substituído.

[0017] O termo "alquenila" usado na presente invenção refere-se a um radical de cadeia linear ou ramificada monovalente de dois a vinte átomos de carbono contendo uma ligação dupla de carbono incluindo, mas não se limitando a, 1-propenila, 2-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila e similares. Um grupo alquenila pode ser não substituído ou substituído.

[0018] O termo "alquinila" usado na presente invenção refere-se a um radical monovalente de cadeia linear ou ramificada de dois a vinte átomos de carbono contendo uma ligação tripla de carbono incluindo, mas não se limitando a, 1-propinila, 1-butinila, 2-butinila e similares. Um grupo alquinila pode ser não substituído ou substituído.

[0019] Como aqui usada, "cicloalquila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto mono ou multicíclico completamente saturado (sem ligações duplas ou triplas). Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos juntos em uma maneira fundida, em ponte ou espiro. Como aqui usado, o termo "fundido" refere-se a dois anéis que têm dois átomos e uma ligação em comum. Como aqui usado, o termo "cicloalquila em ponte" refere-se aos compostos nos quais a cicloalquila contém uma ligação de um ou mais átomos que conectam átomos não adjacentes. Como aqui usado, o termo "espiro" refere-se a dois anéis que têm um átomo em comum e os dois anéis não são ligados por uma ponte. Os grupos cicloalquila podem conter de 3 a 30 átomos nos um ou mais anéis, de 3 a 20 átomos nos um ou mais anéis, de 3 a 10 átomos nos um ou mais anéis, de 3 a 8 átomos nos um ou mais anéis, ou de 3 a 6 átomos nos um ou mais anéis. Um grupo cicloalquila pode ser não substituído ou substituído. Exemplos de grupos monocicloalquila incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclo-octila. Exemplos de grupos cicloalquila fundidos são deca-hidronaftalenila,

dodeca-hidro-1H-fenalenila e tetradeca-hidroantracenila; exemplos de grupos cicloalquila em ponte são biciclo[1.1.1]pentila, adamantanila e norbornanila; e exemplos de grupos espirocicloalquila incluem espiro[3.3]heptano e espiro[4.5]decano.

[0020] Como usada na presente invenção, "cicloalquenila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto mono ou multicíclico que contém uma ou mais ligações duplas em ao menos um anel; embora, caso haja mais de uma, as ligações duplas não possam formar um sistema de elétrons pi completamente deslocalizado ao longo de todos os anéis (de outro modo, o grupo seria "arila", conforme aqui definido). Grupos cicloalquenila podem conter 3 a 10 átomos no um ou mais anéis, 3 a 8 átomos no um ou mais anéis, ou 3 a 6 átomos nos um ou mais anéis. Quando compostos por dois ou mais anéis, os anéis podem ser conectados em uma forma fundida, em ponte ou espiro. Um grupo cicloalquenila pode ser não substituído ou substituído.

[0021] Como aqui usada, "carbociclila" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou multicíclico não aromático. Quando compostos por dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos juntos em uma maneira fundida, em ponte ou espiro, conforme descrito na presente invenção. Os grupos carbociclila podem conter de 3 a 30 átomos no anel (nos anéis), de 3 a 20 átomos no anel (nos anéis), de 3 a 10 átomos nos anel (nos anéis), de 3 a 8 átomos no anel (nos anéis) ou de 3 a 6 átomos no anel (nos anéis). Um grupo carbociclila pode ser não substituído ou substituído. Exemplos de grupos carbociclila incluem, mas não se limitam aos grupos cicloalquila e grupos cicloalquenila, conforme aqui definidos, e as porções não aromáticas de 1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, 2,3-di-hidro-1H-indeno, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolina e 6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridina.

[0022] Como aqui usada, "arila" refere-se a um sistema de anel aromático carbocíclico (apenas de carbonos) monocíclico ou multicíclico (incluindo

sistemas de anéis fundidos em que dois anéis carbocíclicos compartilham uma ligação química) que tem um sistema de elétrons pi completamente deslocalizado em todos os anéis. O número de átomos de carbono em um grupo arila pode variar. Por exemplo, o grupo arila pode ser um grupo arila C_6-C_{14}, um grupo arila C_6-C_{10}, ou um grupo arila C_6. Exemplos de grupos arila incluem, mas não se limitam a, benzeno, naftaleno e azuleno. Um grupo arila pode ser substituído ou não substituído.

[0023] Como aqui usada, "heteroarila" refere-se a um sistema de anel aromático monocíclico ou multicíclico (um sistema de anel com sistema de elétrons pi totalmente deslocalizado) que contém um ou mais heteroátomos (por exemplo, 1, 2 ou 3 heteroátomos), ou seja, um elemento diferente de carbono, incluindo, mas não se limitando a, nitrogênio, oxigênio e enxofre. O número de átomos nos um ou mais anéis de um grupo heteroarila pode variar. Por exemplo, o grupo heteroarila pode conter 4 a 14 átomos nos um ou mais anéis, 5 a 10 átomos nos um ou mais anéis, ou 5 a 6 átomos nos um ou mais anéis, como nove átomos de carbono e um heteroátomo; oito átomos de carbono e dois heteroátomos; sete átomos de carbono e três heteroátomos; oito átomos de carbono e um heteroátomo; sete átomos de carbono e dois heteroátomos; seis átomos de carbono e três heteroátomos; cinco átomos de carbono e quatro heteroátomos; cinco átomos de carbono e um heteroátomo; quatro átomos de carbono e dois heteroátomos; três átomos de carbono e três heteroátomos; quatro átomos de carbono e um heteroátomo; três átomos de carbono e dois heteroátomos; ou dois átomos de carbono e três heteroátomos. Além disso, o termo "heteroarila" inclui sistemas de anéis fundidos nos quais dois anéis, como ao menos um anel arila e ao menos um anel heteroarila, ou ao menos dois anéis heteroarila, compartilham ao menos uma ligação química. Exemplos de anéis heteroarila incluem, mas não se limitam a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-

oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina e triazina. Um grupo heteroarila pode ser substituído ou não substituído.

[0024] Como usada na presente invenção, "heterociclila" ou "heteroaliciclila" refere-se a um sistema de anel monocíclico, bicíclico e tricíclico de três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, e até 18 membros em que os átomos de carbono, juntamente com de 1 a 5 heteroátomos constituem o dito sistema de anel. Um heterociclo pode, opcionalmente, conter uma ou mais ligações insaturadas situadas de tal forma, entretanto, que um sistema de elétrons pi totalmente deslocalizado não ocorre em todos os anéis. Os um ou mais heteroátomos são um elemento diferente de carbono incluindo, mas não se limitando a, oxigênio, enxofre e nitrogênio. Um heterociclo pode conter, ainda, uma ou mais funcionalidades carbonila ou tiocarbonila, de modo a fazer a definição incluir sistemas-oxo e sistemas-tio como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas e carbamatos cíclicos. Quando compostos de dois ou mais anéis, os anéis podem ser unidos juntos em uma maneira fundida, em ponte ou espiro. Como aqui usado, o termo "fundido" refere-se a dois anéis que têm dois átomos e uma ligação em comum. Como aqui usado, o termo "heterociclila em ponte" ou "heteroaliciclila em ponte" refere-se aos compostos nos quais a heterociclila ou heteroaliciclila contêm uma ligação de um ou mais átomos que conectam átomos não adjacentes. Como aqui usado, o termo "espiro" refere-se a dois anéis que têm um átomo em comum e os dois anéis não são ligados por uma ponte. Os grupos heterociclila e heteroaliciclila podem conter de 3 a 30 átomos no anel (nos anéis), 3 a 20 átomos no anel (nos anéis), 3 a 10 átomos no anel (nos anéis), 3 a 8 átomos no anel (nos anéis) ou 3 a 6 átomos no anel (nos anéis). Por exemplo, cinco átomos de carbono e um

heteroátomo; quatro átomos de carbono e dois heteroátomos; três átomos de carbono e três heteroátomos; quatro átomos de carbono e um heteroátomo; três átomos de carbono e dois heteroátomos; dois átomos de carbono e três heteroátomos; um átomo de carbono e quatro heteroátomos; três átomos de carbono e um heteroátomo; ou dois átomos de carbono e um heteroátomo. Adicionalmente, quaisquer nitrogênios em um grupo heteroalicíclico podem ser quaternizados. Os grupos heterociclila ou heteroalicíclicos podem ser não substituídos ou substituídos. Exemplos de tais grupos "heterociclila" ou "heteroaliciclila" incluem mas não estão limitados a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetra-hidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, di-hidrouracila, trioxano, hexa-hidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piridina, piperidina, piperazina, pirrolidina, azepano, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetra-hidropirano, 4H-pirano, tetra-hidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina e seus análogos benzo-fundidos (por exemplo, benzimidazolidinona, tetra-hidroquinolina e/ou 3,4-metilenodioxifenila). Exemplos de grupos espiro-heterociclila incluem 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2-oxaespiro[3.4]octano e 2-azaespiro[3.4]octano.

[0025] Como usadas na presente invenção, "aralquila" e "aril(alquila)" referem-se a um grupo arila conectado, como um substituinte, via um grupo alquileno inferior. O grupo alquileno e arila inferior de uma aralquila pode ser substituído ou não substituído. Exemplos incluem, mas não se limitam a benzila, 2-fenilalquila, 3-fenilalquila e naftilalquila.

[0026] Como aqui usadas, "heteroaralquila" e "heteroaril(alquila)" referem-se a um grupo heteroarila conectado, como um substituinte, através de um grupo alquileno inferior. O grupo alquileno e heteroarila inferior da heteroaralquila pode ser substituído ou não substituído. Exemplos incluem, mas não se limitam a 2-tienilalquila, 3-tienilalquila, furilalquila, tienilalquila, pirrolilalquila, piridilalquila, isoxazolilalquila e imidazolilalquila e seus análogos benzo-fundidos.

[0027] Uma "heteroaliciclil(alquila)" e "heterociclil(alquila)" se referem a um grupo heterocíclico ou heteroalicíclico conectado, como um substituinte, através de um grupo alquileno inferior. O alquileno inferior e a heterociclila de uma (heteroaliciclil)alquila pode ser substituído ou não substituído. Exemplos incluem, mas não se limitam a, tetra-hidro-2H-piran-4-il(metila), piperidin-4-il(etila), piperidin-4-il(propila), tetra-hidro-2H-tiopiran-4-il(metila) e 1,3-tiazinan-4-il(metila).

[0028] Para uso na presente invenção, os "grupos alquileno inferiores" são grupos de -CH_2- encadeados de cadeia linear que formam ligações para conectar fragmentos moleculares por meio de seus átomos de carbono terminais. Exemplos incluem mas não se limitam a metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-) e butileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-). Um grupo alquileno inferior pode ser substituído pela substituição de um ou mais hidrogênios do grupo alquileno inferior e/ou pela substituição de ambos os hidrogênios no mesmo carbono por um grupo cicloalquila (por exemplo, 

).

[0029] Como aqui usado, o termo "hidroxila" refere-se a um grupo –OH.

[0030] Como aqui usada, "alcoxila" refere-se à fórmula –OR na qual R é uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila), conforme aqui definidas. Uma lista não limitadora de alcoxilas é metoxila, etoxila, n-propoxila, 1-metiletoxila (isopropoxila), n-butoxila,

isobutoxila, sec-butoxila, terc-butoxila, fenoxila e benzoxila. Uma alcoxila pode ser substituída ou não substituída.

[0031] Como aqui usada, "acila" refere-se a um hidrogênio, uma alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, heterociclila, aril(alquila), heteroaril(alquila) e heterociclil(alquila) conectados, como substituintes, via um grupo carbonila. Exemplos incluem formila, acetila, propanoíla, benzoíla e acrila. Uma acila pode ser substituída ou não substituída.

[0032] Um grupo "ciano" refere-se a um grupo "-CN".

[0033] O termo "átomo de halogênio" ou "halogênio", para uso na presente invenção, significa qualquer um dos átomos rádio estáveis da coluna 7 da tabela periódica dos elementos, como flúor, cloro, bromo e iodo.

[0034] Um grupo "tiocarbonila" refere-se a um grupo "-C(=S)R" no qual R pode ser igual ao definido em relação à O-carboxila. Uma tiocarbonila pode ser substituída ou não substituída.

[0035] Um grupo "O-carbamila" refere-se a um grupo "-OC(=O)N(R_AR_B)" no qual R_A e R_B podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Uma O-carbamila pode ser substituída ou não substituída.

[0036] Um grupo "N-carbamila" refere-se a um grupo "ROC(=O)N(R_A)-" no qual R e R_A podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Uma N-carbamila pode ser substituída ou não substituída.

[0037] Um grupo "O-tiocarbamila" se refere a um grupo "-OC(=S)-N(R_AR_B)" no qual R_A e R_B podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila,

heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Uma O-tiocarbamila pode ser substituída ou não substituída.

[0038] Um grupo "N-tiocarbamila" refere-se a um grupo "ROC(=S)N(R_A)-" no qual R e R_A podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Uma N-tiocarbamila pode ser substituída ou não substituída.

[0039] Um grupo "C-amido" refere-se a um grupo "-C(=O)N(R_AR_B)" no qual R_A e R_B podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Um C-amido pode ser substituído ou não substituído.

[0040] Um grupo "N-amido" refere-se a um grupo "RC(=O)N(R_A)-" no qual R e R_A podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Um N-amido pode ser substituído ou não substituído.

[0041] Um grupo "S-sulfonamido" se refere a um grupo "-SO_2N(R_AR_B)" no qual R_A e R_B podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Um S-sulfonamido pode ser substituído ou não substituído.

[0042] Um grupo "N-sulfonamido" refere-se a um grupo "RSO_2N(R_A)-" no qual R e R_A podem ser, independentemente, hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Um N-sulfonamido pode ser substituído ou não substituído.

[0043] Um grupo "O-carboxila" refere-se a um grupo "RC(=O)O-" no qual R pode ser hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila), conforme aqui definido. Uma O-carboxila pode ser substituída ou não substituída.

[0044] Os termos "éster" e "C-carboxila" referem-se a um grupo "-C(=O)OR" no qual R pode ser igual ao definido em relação à O-carboxila. Um éster e uma C-carboxila podem ser substituídos ou não substituídos.

[0045] Um grupo "nitro" se refere a um grupo "–NO_2".

[0046] Um grupo "sulfenila" refere-se a um grupo "-SR" no qual R pode ser hidrogênio, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila). Uma sulfenila pode ser substituída ou não substituída.

[0047] Um grupo "sulfinila" refere-se a um grupo "-S(=O)R" no qual R pode ser igual ao definido em relação à sulfenila. Uma sulfinila pode ser substituída ou não substituída.

[0048] Um grupo "sulfonila" refere-se a um grupo "SO_2R" no qual R pode ser igual ao definido com respeito à sulfenila. Uma sulfonila pode ser substituída ou não substituída.

[0049] Como aqui usada, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila no qual um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio (por exemplo, mono-haloalquila, di-haloalquila, tri-haloalquila e poli-haloalquila). Tais grupos incluem, mas não se limitam a, clorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-cloro-2-fluorometila, 2-fluoroisobutila e pentafluoroetila. Uma haloalquila pode ser substituída ou não substituída.

[0050] Como usada na presente invenção, "haloalcoxila" refere-se a um grupo alcoxila no qual um ou mais dos átomos de hidrogênio são substituídos

por um halogênio (por exemplo, mono-haloalcoxila, di-haloalcoxila e tri-haloalcoxila). Tais grupos incluem, mas não se limitam a, clorometoxila, fluorometoxila, difluorometoxila, trifluorometoxila, 1-cloro-2-fluorometoxila e 2-fluoroisobutoxila. Uma haloalcoxila pode ser substituída ou não substituída.

[0051] O termo "amino", conforme usado aqui, refere-se a um grupo $-NH_2$.

[0052] Um grupo "amina monossubstituído" refere-se a um grupo "$-NHR_A$" no qual R_A pode ser uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila), conforme aqui definido. Um R_A pode ser substituído ou não substituído. Exemplos de grupos amino monossubstituídos incluem, mas não se limitam a, −NH(metil), −NH(fenil) e similares.

[0053] Um grupo "amina dissubstituída" refere-se a um grupo "$-NR_AR_B$" no qual R_A e R_B podem ser, independentemente, uma alquila, uma alquenila, uma alquinila, uma cicloalquila, uma cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquil(alquila), aril(alquila), heteroaril(alquila) ou heterociclil(alquila), conforme aqui definido. R_A e R_B podem ser independentemente substituídos ou não substituídos. Exemplos de grupos amino dissubstituídos incluem, mas não se limitam a, $-N(metil)_2$,-N(fenil)(metil), -N (etil)(metil) e similares.

[0054] Como aqui usado, grupo "amina(alquila)" refere-se a um radical -(alquileno)-NR'R" no qual R' e R" são independentemente hidrogênio ou alquila conforme definido na presente invenção. Uma amina(alquila) pode ser substituída ou não substituída. Exemplos de grupos amina(alquila) incluem, mas não se limitam a $-CH_2NH$(metila), $-CH_2NH$(fenila), $-CH_2CH_2NH$(metila), $-CH_2CH_2NH$(fenila), $-CH_2N(metila)_2$, $-CH_2N$(fenila)(metila), $-NCH_2$(etila)(metila), $-CH_2CH_2N(metila)_2$, $-CH_2CH_2N$(fenila)(metila), $-NCH_2CH_2$(etila)(metila) e similares.

[0055] Quando o número de substituintes não é especificado (por exemplo, haloalquila), pode haver um ou mais substituintes presentes. Por exemplo, "haloalquila" pode incluir um ou mais halogênios iguais ou diferentes. Como

outro exemplo, "alcoxiC_1-C_3-fenila" pode incluir um ou mais dos grupos alcoxila iguais ou diferentes contendo um, dois ou três átomos.

[0056] Para uso na presente invenção, um radical indica espécies com um único elétron não pareado, de modo que a espécie que contém o radical pode ser ligada de modo covalente a outra espécie. Portanto, neste contexto, um radical não é necessariamente um radical livre. Ao invés disso, um radical indica uma porção específica de uma molécula maior. O termo "radical" pode ser usado de forma intercambiável com o termo "grupo".

[0057] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal de um composto que não causa irritação significativa a um organismo ao qual ele é administrado e não interrompe a atividade biológica e as propriedades do composto. Em algumas modalidades, o sal é um sal de adição de ácido do composto. Os sais farmacêuticos podem ser obtidos pela reação de um composto com ácidos inorgânicos como ácido hidro-hálico (por exemplo, ácido clorídrico ou ácido bromídrico), um ácido sulfúrico, um ácido nítrico e um ácido fosfórico (como di-hidrogenofosfato de 2,3-di-hidroxipropila). Os sais farmacêuticos podem também ser obtidos pela reação de um composto com um ácido orgânico como ácidos carboxílicos ou sulfônicos alifáticos ou aromáticos, por exemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanossulfônico, etanossulfônico, p-toluenossulfônico, trifluoroacético, benzoico, salicílico, 2-oxopentanodioico ou naftalenossulfônico. Os sais farmacêuticos também podem ser obtidos reagindo-se um composto com uma base para formar um sal como um sal de amônio, um sal de metal alcalino, como um sal de sódio, de potássio ou de lítio, um sal de metal alcalino-terroso, como um sal de cálcio ou um sal de magnésio, um sal de carbonato, um sal de bicarbonato, um sal de bases orgânicas como diciclo-hexilamina, N-metil-D-glicamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilC_1-C_7-amina, ciclo-hexilamina, trietanolamina, etilenodiamina, e sais com aminoácidos como arginina e lisina.

Para os compostos da Fórmula (I), os versados na técnica compreendem que quando um sal é formado por protonação de um grupo à base de nitrogênio (por exemplo, NH_2), o grupo à base de nitrogênio pode ser associado a uma carga positiva (por exemplo, o NH_2 pode se tornar NH_3^+) e a carga positiva pode ser equilibrada por um contraíon carregado negativamente (como Cl^-).

[0058] Deve-se compreender que, em qualquer composto aqui descrito que tem um ou mais centros quirais, se uma estereoquímica absoluta não for expressamente indicada, então cada centro pode independentemente ser de configuração R ou configuração S ou uma mistura dos mesmos. Dessa forma, os compostos aqui fornecidos podem ser enantiomericamente puros, enantiomericamente enriquecidos, mistura racêmica, diastereomericamente puros, diastereomericamente enriquecidos, ou uma mistura estereoisomérica. Além disso, entende-se que, em qualquer composto aqui descrito como tendo uma ou mais ligações duplas que geram isômeros geométricos que podem ser definidos como E ou Z, cada ligação dupla pode ser independentemente E ou Z uma mistura dos mesmos. Da mesma forma, entende-se que, em qualquer composto descrito, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas.

[0059] Deve-se compreender que quando os compostos apresentados na presente invenção têm valências não preenchidas, então as valências devem ser preenchidas com hidrogênios ou seus isótopos, por exemplo, hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério).

[0060] Deve-se compreender que os compostos aqui descritos podem ser marcados isotopicamente. A substituição por isótopos como deutério pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, como, por exemplo, maior meia-vida *in vivo* ou menor dosagem necessária. Cada elemento químico, conforme representado em uma estrutura do composto, pode incluir qualquer isótopo do dito elemento. Por exemplo, em uma estrutura do composto, um átomo de hidrogênio pode ser explicitamente mostrado

ou entendido como estando presente no composto. Em qualquer posição do composto na qual um átomo de hidrogênio possa estar presente, este átomo pode ser qualquer isótopo do hidrogênio, incluindo, mas não se limitando a, hidrogênio-1 (prótio) e hidrogênio-2 (deutério). Dessa forma, a referência na presente invenção a um composto abrange todas as formas isotópicas potenciais, a menos que o contexto claramente indique de outro modo.

[0061] Entende-se que os métodos e as combinações aqui descritas incluem formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos, que incluem os diferentes arranjos de empacotamento cristalinos da mesma composição elementar de um composto), fases amorfas, sais, solvatos e hidratos. Em algumas modalidades, os compostos aqui descritos existem em formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis como água, etanol ou similares. Em outras modalidades, os compostos aqui descritos existem sob a forma não solvatada. Os solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente, e podem ser formados durante o processo de cristalização com solventes farmaceuticamente aceitáveis como água, etanol ou similares. Os hidratos são formados quando o solvente é água, ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Além disso, os compostos aqui fornecidos podem existir sob as formas não solvatadas, bem como formas solvatadas. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos dos compostos e métodos aqui fornecidos.

[0062] Quando um intervalo de valores é fornecido, entende-se que o limite superior e o limite inferior, e cada valor interveniente entre o limite superior e o inferior do intervalo, é abrangido pelas modalidades.

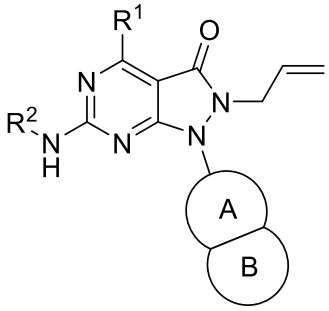
[0063] Os termos e expressões usadas neste pedido, bem como suas variações, especialmente nas reivindicações em anexo, exceto onde indicado em contrário, devem ser interpretados como abertos e não limitadores. Como exemplos do anteriormente mencionado, o termo "incluindo" deve ser

interpretado como significando "incluindo, sem limitação," "incluindo, mas não se limitando a," ou similares; o termo "compreendendo", para uso na presente invenção, é sinônimo de "incluindo", "contendo" ou "caracterizado por", e é inclusivo ou aberto e não exclui elementos ou etapas do método adicionais não mencionadas; o termo "tendo" deve ser interpretado como "tendo ao menos"; o termo "inclui" deve ser interpretado como "inclui mas não se limita a"; o termo "exemplo" é usado para fornecer casos exemplificativos do item em discussão, não uma lista exaustiva ou limitadora; e o uso de termos como "de preferência" "preferencial", "desejado" ou "desejável", e palavras de significado similar não deve ser entendido como implicando que certos recursos são críticos, essenciais, ou mesmo importantes para a estrutura ou função, mas pretende meramente destacar características alternativas ou adicionais que podem ou não ser utilizadas em uma modalidade específica. Além disso, o termo "compreendendo" deve ser interpretado como sinônimo das expressões "tem ao menos" ou "inclui ao menos". Quando usado no contexto de um composto, composição ou dispositivo, o termo "compreendendo" significa que o composto, a composição ou o dispositivo inclui ao menos os recursos ou componentes mencionados, mas pode também incluir recursos ou componentes adicionais.

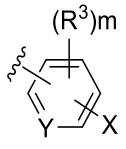
[0064] Em relação ao uso de substancialmente quaisquer termos no plural e/ou no singular na presente invenção, os versados na técnica podem ir do plural para o singular e/ou do singular para o plural, conforme for adequado ao contexto e/ou à aplicação. As várias permutações no singular/plural podem ser expressamente aqui apresentadas por razões de clareza. O artigo indefinido "um" ou "uma" não exclui uma pluralidade. O simples fato de certas medidas serem mencionadas em reivindicações dependentes mutuamente diferentes não indica que uma combinação dessas medidas não possa ser usada com vantagem. Quaisquer sinais de referência nas reivindicações não devem ser interpretados como limitadores do escopo.

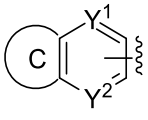
Compostos

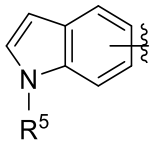
[0065] Algumas modalidades aqui reveladas se referem a um composto da Fórmula (I) ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tendo a revelado na presente invenção estrutura:



(I)

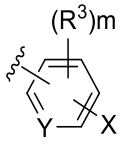
em que: R^1 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída; Anel A pode ser selecionado dentre uma fenila substituída ou não substituída e uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída; Anel B pode ser selecionado dentre uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclica monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída; R^2 pode ser selecionado dentre 

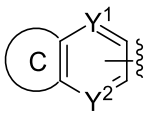
, 

e 

; m pode ser 0, 1, 2 ou 3; R^3 pode ser selecionado dentre halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída; X pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída, uma –NH-$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma amina dissubstituída, um amino, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma alcoxila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída ou não substituída, uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não

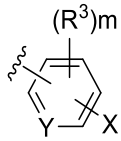
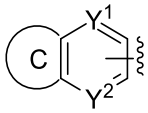
substituída, um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma C-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carbamila substituída ou não substituída e uma N-carbamila substituída ou não substituída; Y pode ser CH ou N (nitrogênio); Y^1 pode ser CR^{4A} ou N (nitrogênio); Y^2 pode ser CR^{4B} ou N (nitrogênio); Anel C pode ser selecionado dentre uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, uma heteroarila monocíclica de 5 a 10 membros substituída ou não substituída, uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída, uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída ou uma heterociclila bicíclica de 7 a 10 membros substituída ou não substituída; R^{4A} e R^{4B} podem ser independentemente selecionados dentre hidrogênio, halogênio ou alquila C_{1-4} não substituída; e R^5 pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída.

[0066] Algumas modalidades aqui reveladas referem-se a um composto da fórmula (I), ou a um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que: R^1 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e uma alquila $_1$-C_6 substituída ou não substituída; Anel A pode ser selecionado dentre uma fenila substituída não substituída e uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída; Anel B pode ser selecionado dentre uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclica monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída; R^2 pode ser selecionado dentre 

e 

; m pode ser 0, 1, 2 ou 3; R^3 pode ser selecionado dentre halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída; X pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída, uma –NH-

$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma amina dissubstituída, um amino, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma alcoxila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída ou não substituída, uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída, um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma C-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carbamila substituída ou não substituída e uma N-carbamila substituída ou não substituída; Y pode ser CH ou N (nitrogênio); Y^1 pode ser CR^{4A} ou N (nitrogênio); Y^2 pode ser CR^{4B} ou N (nitrogênio); Anel C pode ser selecionado dentre uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, uma heteroarila monocíclica de 5 a 10 membros substituída ou não substituída, uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída, uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída ou uma heterociclila bicíclica de 7 a 10 membros substituída ou não substituída; e R^{4A} e R^{4B} podem ser independentemente selecionados dentre hidrogênio, halogênio e uma alquila C_{1-4} não substituída.

[0067] Em algumas modalidades, R^1 pode ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel A pode ser selecionado do grupo que consiste em uma fenila substituída ou não substituída e uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel B pode ser selecionado do grupo que consiste em uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, R^2 pode ser selecionado do grupo que consiste em  e . Em algumas modalidades, m pode ser 0, 1, 2 ou 3. Em

algumas modalidades, R^3 pode ser selecionado do grupo que consiste em halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída, uma –NH-$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma amina dissubstituída, um amino, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma alcoxila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída ou não substituída, uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída, um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma C-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carbamila substituída ou não substituída e uma N-carbamila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, Y pode ser CH ou N. Em algumas modalidades, Y^1 pode ser CR^{4A} ou N. Em algumas modalidades, Y^2 pode ser CR^{4B} ou N. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser selecionado do grupo que consiste em uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, uma heteroarila monocíclica de 5 a 10 membros substituída ou não substituída, uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída, uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída ou uma heterociclila bicíclica de 7 a 10 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, R^{4A} e R^{4B} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e uma alquila C_{1-4} não substituída.

[0068] Em algumas modalidades, R^1 pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio e alquila C_1-C_6. Em algumas modalidades, R^1 pode ser hidrogênio. Em outras modalidades, R^1 pode ser halogênio. Em algumas modalidades, R^1 pode ser fluoro. Em ainda outras modalidades, R^1 pode ser uma alquila C_1-C_6 não substituída (como metila, etila, n-propila, isopropila, n-

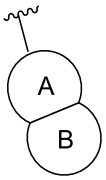
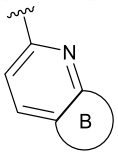
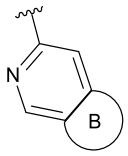
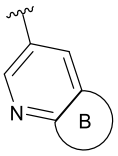
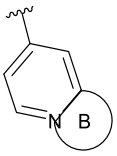
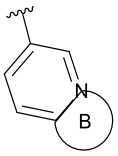
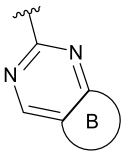
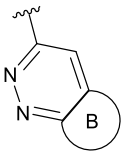
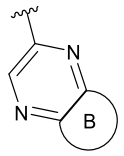
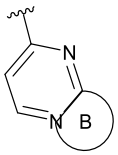
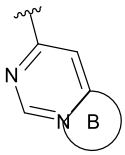
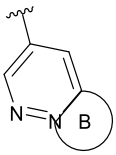
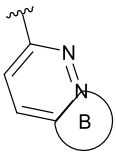
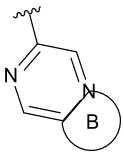
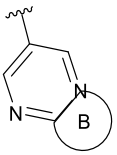
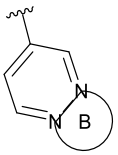
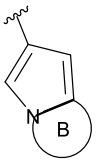
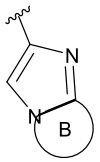
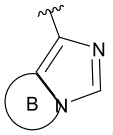
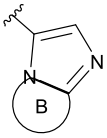
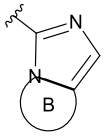
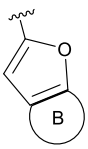
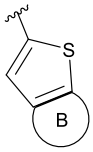
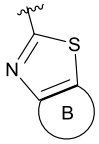
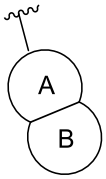
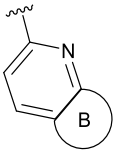
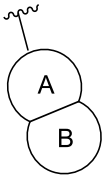
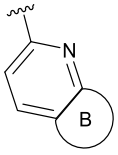
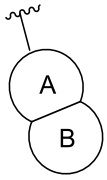
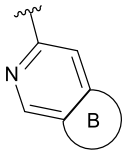
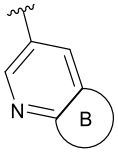
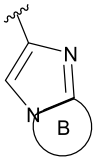
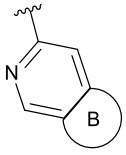
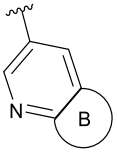
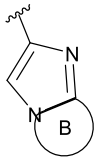
butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila (cadeia linear ou ramificada) ou hexila (cadeia linear ou ramificada)). Em outras modalidades, R^1 pode ser uma metila não substituída. Em algumas modalidades, R^1 pode ser uma alquila C_1-C_6 substituída, como aquelas aqui descritas. Em algumas modalidades, R^1 pode ser uma haloalquila C_1-C_6 (como uma fluoroalquila C_1-C_6, uma cloroalquila C_1-C_6 ou uma clorofluoroalquila C_1-C_6). Em algumas modalidades, R^1 pode ser $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$ ou $–CH_2CF_3$.

[0069] Em algumas modalidades, o Anel A pode ser selecionado dentre uma fenila substituída ou não substituída e uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

[0070] Em algumas modalidades, o Anel A pode ser uma fenila substituída. Em outras modalidades, o Anel A pode ser uma fenila não substituída.

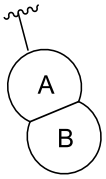
[0071] Em algumas modalidades, o Anel A pode ser uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída. Em algumas modalidades, o Anel A pode ser uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros não substituída. Em algumas modalidades, o Anel A pode ser selecionado dentre um pirrol substituído ou não substituído, um furano substituído ou não substituído, um tiofeno substituído ou não substituído, um imidazol substituído ou não substituído, um pirazol substituído ou não substituído, um oxazol substituído ou não substituído, um tiazol substituído ou não substituído, uma piridina substituída ou não substituída, uma pirazina substituída ou não substituída, uma pirimidina substituída ou não substituída e uma piridazina substituída ou não substituída.

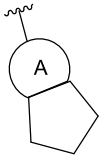
[0072] Quando substituído, o Anel A pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados dentre halogênio, uma haloalquila C_1-C_4 não substituída e uma alquila C_1-C_4 não substituída. Em algumas modalidades, o Anel A é monossubstituído com um halogênio (por exemplo, fluoro).

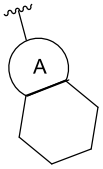
[0073] Em algumas modalidades,  pode ser selecionado dentre: , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  e ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído. Em algumas modalidades,  pode ser um  substituído ou não substituído. Em algumas modalidades,  pode ser um  substituído ou não substituído, sendo que o Anel A é não substituído. Em outras modalidades,  pode ser selecionado dentre um  substituído ou não substituído, um  substituído ou não substituído e um  substituído ou não substituído. Conforme descrito na presente invenção, a porção de Anel A de , um  e  pode ser não substituída.

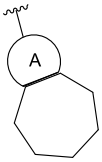
[0074] Em algumas modalidades, o Anel B pode ser selecionado dentre uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída.

[0075] Em algumas modalidades, o Anel B pode ser uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel B pode ser uma carbociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída. Em outras modalidades, o Anel B pode ser uma carbociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída. Em ainda outras modalidades, o Anel B pode ser uma carbociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

[0076] Em algumas modalidades, 

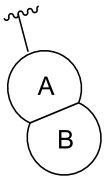
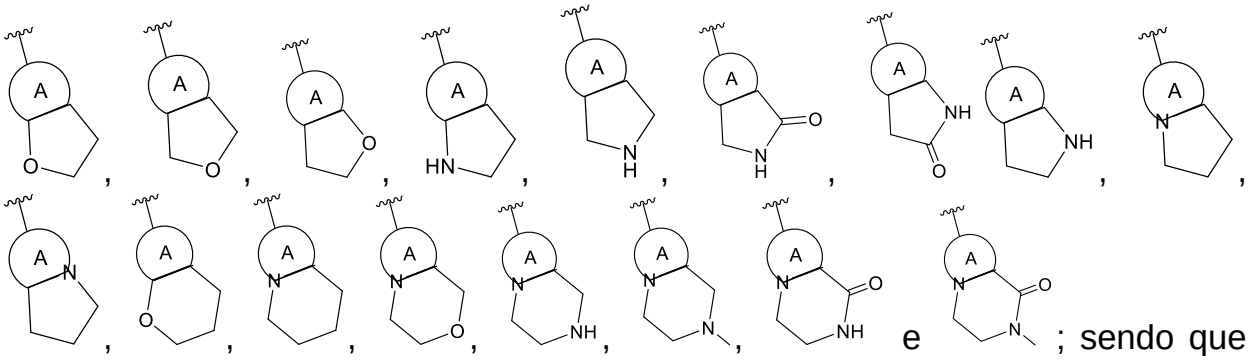
pode ser selecionado dentre: 

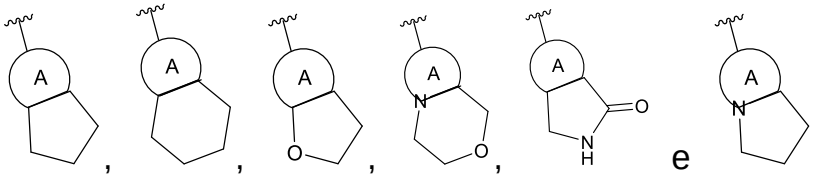
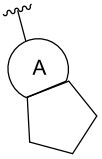
, 

e 

; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

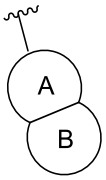
[0077] Em algumas modalidades, o Anel B pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel B pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída. Em outras modalidades, o Anel B pode ser uma heterociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída. Em ainda outras modalidades, o Anel B pode ser uma heterociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

[0078] Em algumas modalidades,  pode ser selecionado dentre: ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

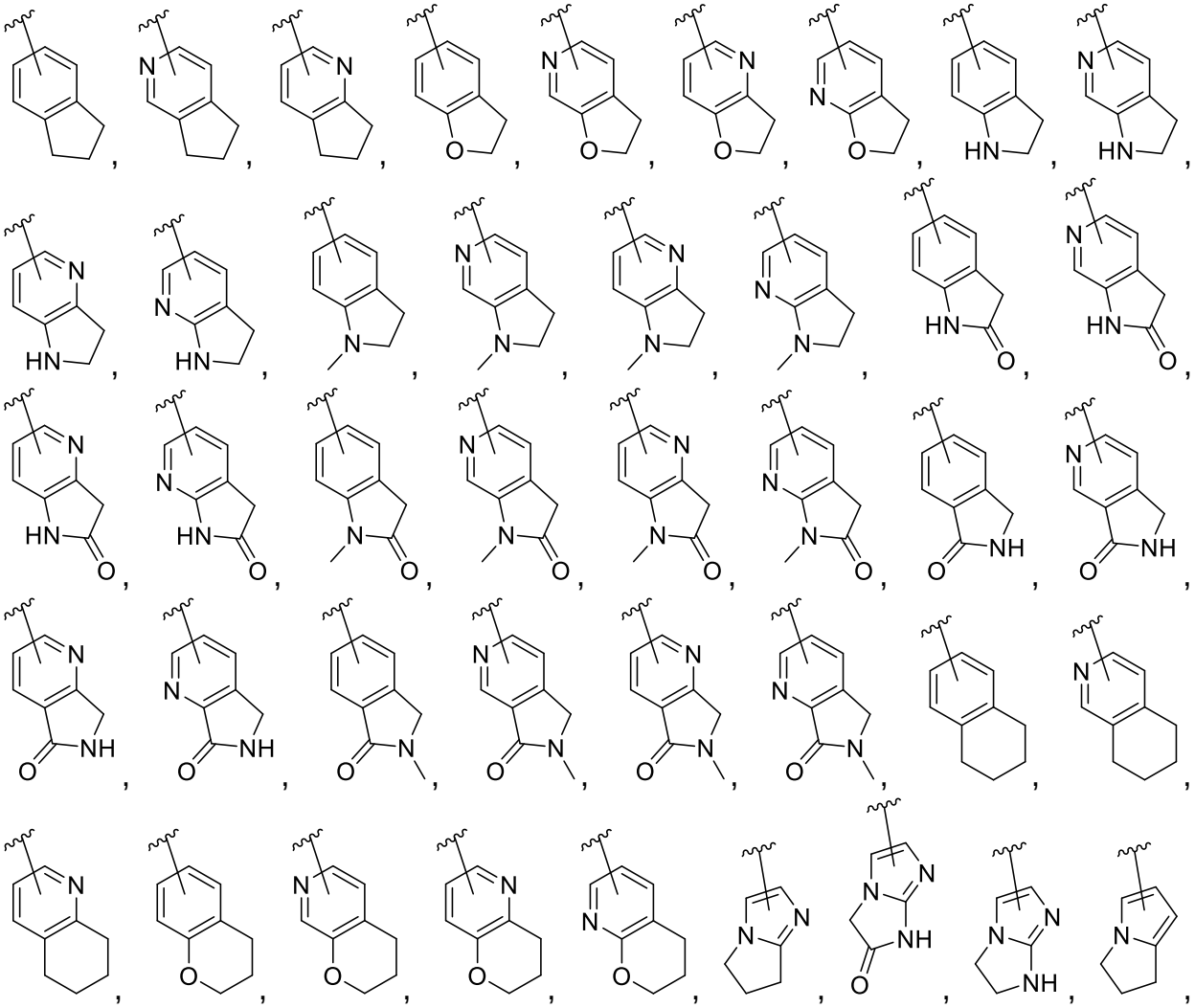
[0079] Em algumas modalidades, o Anel B pode ser selecionado dentre , sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH. Em algumas modalidades, o Anel B pode ser um  substituído ou não substituído.

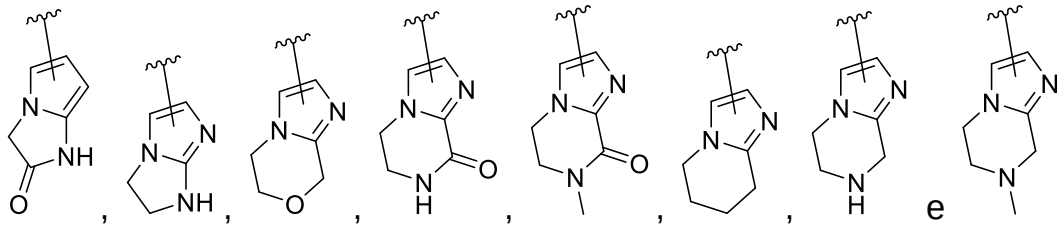
[0080] Em algumas modalidades, quando o Anel B é substituído, o Anel B pode ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, hidroxila, amino, um amido N-ligado não substituído (por exemplo, –NHC(O)-alquila C_1-C_6), uma haloalquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas) e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, quando o Anel B é substituído, o Anel B pode ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, hidroxila, amino, um amido N-ligado não substituído (por exemplo, –NHC(O)-alquila C_1-C_6) e uma alquila C_1-C_6 substituída

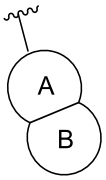
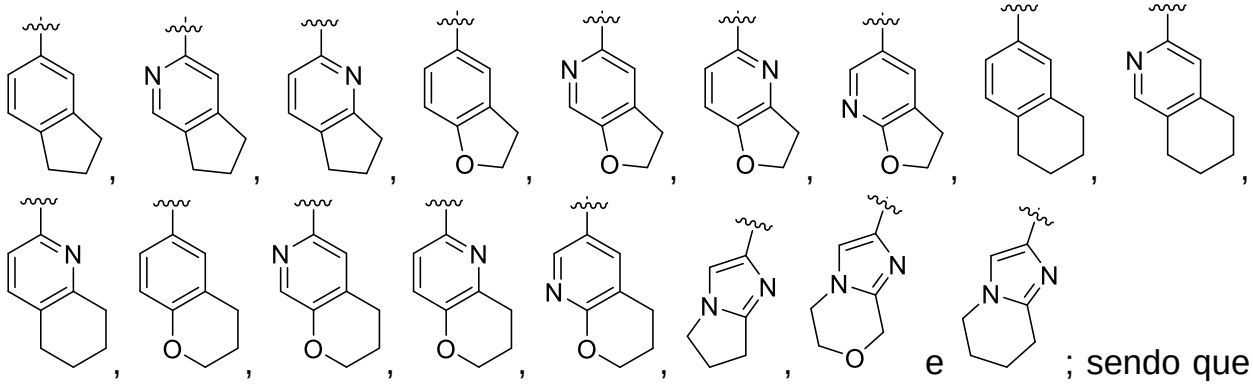
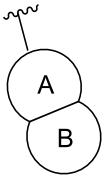
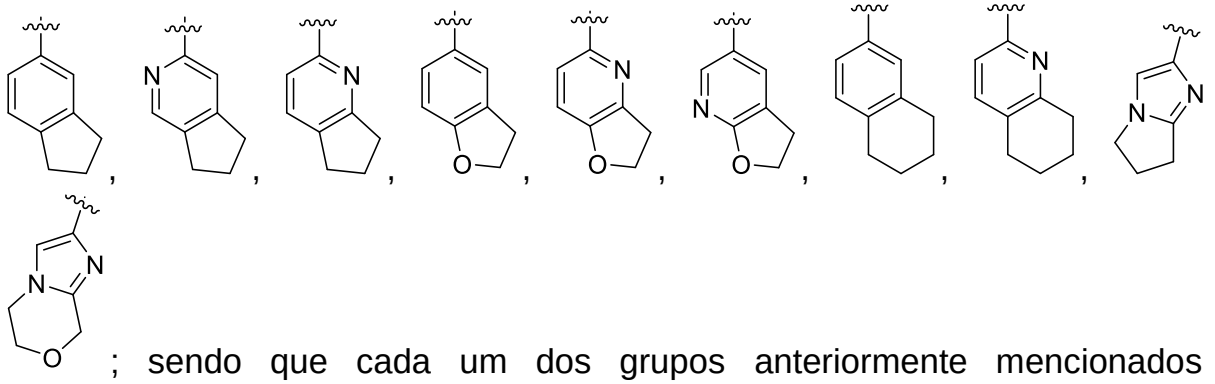
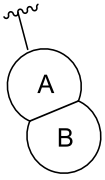
ou não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, o Anel B pode ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, hidroxila, amino, uma –NHC(O)-alquila C_1-C_6 não substituída, uma haloalquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas) e uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, o Anel B pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, hidroxila, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CF_2CH_3$, uma metila não substituída, uma etila não substituída e $–NHC(O)CH_3$.

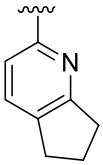
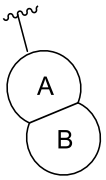
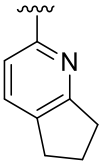
[0081] Em algumas modalidades, 

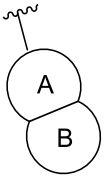
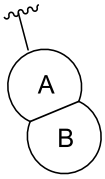
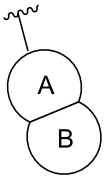
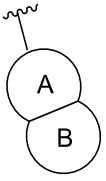
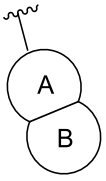
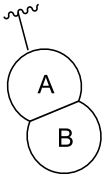
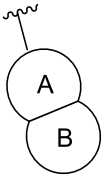
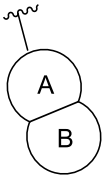
pode ser selecionado dentre:

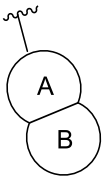


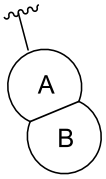

; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

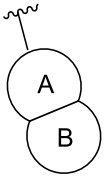
[0082] Em algumas modalidades,  pode ser selecionado dentre: 
; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído. Em algumas modalidades,  pode ser selecionado dentre: 
; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído. Em algumas modalidades,  pode ser um

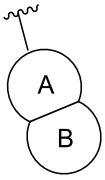
 substituído ou não substituído. Em algumas modalidades,  pode ser um substituído ou .

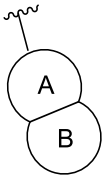
[0083] Tanto o Anel A quanto o Anel B podem ser substituídos ou não substituídos. Em algumas modalidades, o Anel A e o Anel B de  podem ser independentemente substituídos ou não substituídos. Em algumas modalidades, o Anel A e o Anel B de  podem ser ambos não substituídos. Em algumas modalidades, o Anel A e o Anel B de  podem ser ambos independentemente substituídos. Em algumas modalidades, o Anel A de  pode ser substituído e o Anel B de  pode ser não substituído. Em algumas modalidades, o Anel A de  pode ser não substituído e o Anel B de  pode ser substituído. Em algumas modalidades, o Anel A de  pode ser não

substituído e o Anel B de 

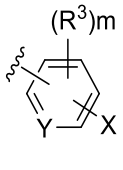
pode ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, hidroxila e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, o Anel A de 

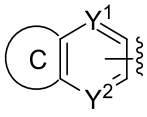
pode ser não substituído e o Anel B de 

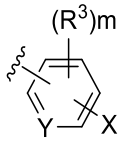
pode ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, hidroxila, amino, um amido N-ligado não substituído (por exemplo, –NHC(O)-alquila C_1-C_6), uma haloalquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas) e uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, o Anel A de 

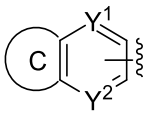
pode ser não substituído e o Anel B de 

pode ser substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, hidroxila, amino, $–CF_3$, $–CHF_2$, $–CF_2CH_3$, uma metila não substituída, uma etila não substituída e $–NHC(O)CH_3$.

[0084] Em algumas modalidades, R^2 pode ser selecionado dentre 

e 

. Em algumas modalidades, R^2 pode ser 

. Em algumas modalidades, R^2 pode ser 

.

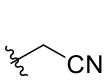
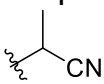
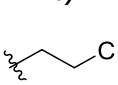
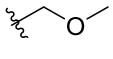
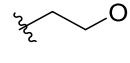
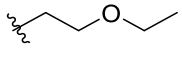
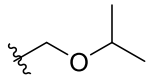
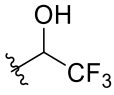
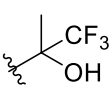
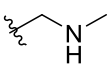
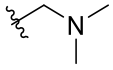
[0085] Em algumas modalidades, Y pode ser CH ou N (nitrogênio). Em algumas modalidades, Y pode ser CH. Em algumas modalidades, Y pode ser N (nitrogênio).

[0086] Em algumas modalidades, R^3 pode ser selecionado dentre halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, R^3 pode ser halogênio. Em algumas modalidades, R^3 pode ser uma alquila C_1-C_6 substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, R^3 pode ser uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas).

[0087] Em algumas modalidades, m pode ser 0, 1, 2 ou 3. Em algumas modalidades, m pode ser 0. Em algumas modalidades, m pode ser 1. Em algumas modalidades, m pode ser 2. Em algumas modalidades, m pode ser 3. Quando m é 2 ou 3, os grupos R^3 podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

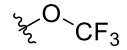
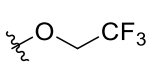
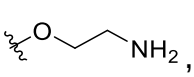
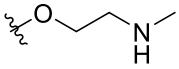
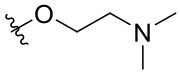
[0088] Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída, uma –NH-$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma amina dissubstituída, um amino, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como aquelas aqui descritas), uma alcoxila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como metoxila, etoxila, n-propoxila, isopropoxila, n-butoxila, isobutoxila, sec-butoxila, t-butoxila, pentoxila (cadeia linear ou ramificada) ou hexoxila (cadeia linear ou ramificada)), uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída ou não substituída (como ciclopropoxila, ciclobutoxila, ciclopentoxila ou ciclo-hexoxila), uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída, um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma C-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carbamila substituída ou não substituída e uma N-carbamila substituída ou não substituída.

[0089] Em algumas modalidades, X pode ser hidrogênio. Em outras modalidades, X pode ser halogênio. Em algumas modalidades, X pode ser fluoro. Em algumas modalidades, X pode ser cloro. Em ainda outras modalidades, X pode ser hidroxila. Em ainda outras modalidades, X pode ser ciano. Em algumas modalidades, X pode ser um amino.

[0090] Em algumas modalidades, X pode ser uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, X pode ser uma metila não substituída, uma etila não substituída ou uma isopropila não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma alquila C_1-C_6 substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, X pode ser uma haloalquila C_1-C_6 não substituída (como uma fluoroalquila C_1-C_6, uma cloroalquila C_1-C_6 ou uma clorofluoroalquila C_1-C_6). Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$ e $–CH_2CF_3$. Em algumas modalidades, X pode ser uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída (como uma mono-hidroxialquila C_1-C_6 ou uma di-hidroxialquila C_1-C_6). Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2OH$, $–CH(OH)CH_3$ e $–C(OH)(CH_3)_2$. Em algumas modalidades, X pode ser uma cianoalquila C_1-C_6 não substituída (como uma monocianoalquila C_1-C_6 ou uma dicianoalquila C_1-C_6). Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre ,  e . Em algumas modalidades, X pode ser uma alcoxialquila C_1-C_6 não substituída (como uma monoalcoxialquila C_1-C_6 ou uma dialcoxialquila C_1-C_6). Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , ,  e . Em algumas modalidades, X pode ser uma alquila C_1-C_6 substituída selecionada dentre , ,  e .

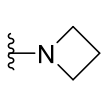
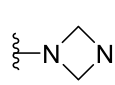
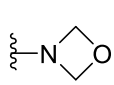
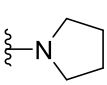
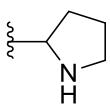
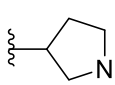
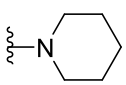
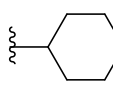
[0091] Em algumas modalidades, X pode ser uma alcoxila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, X pode ser

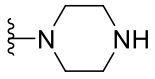
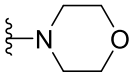
uma metoxila não substituída, uma etoxila não substituída ou uma isopropoxila não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma alcoxila C_1-C_6 substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, X pode ser uma alcoxila C_1-C_6 substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados independentemente dentre halogênio, um amino, uma amina monossubstituída (como aquelas aqui descritas) e uma amina dissubstituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, X pode ser uma alcoxila C_1-C_6 substituída com 1 substituinte selecionado dentre halogênio, um amino, uma amina monossubstituída (como aquelas aqui descritas) e uma amina dissubstituída (como aquelas aqui descritas).

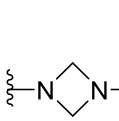
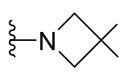
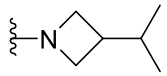
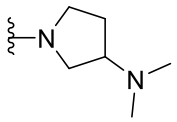
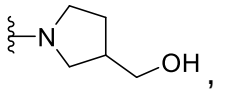
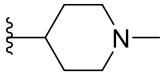
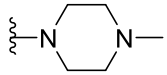
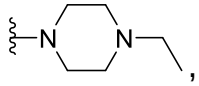
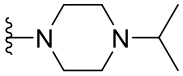
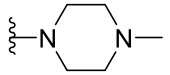
[0092] Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , ,  e .

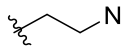
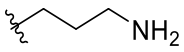
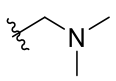
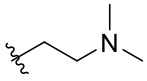
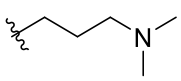
[0093] Em algumas modalidades, X pode ser uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída (como aquelas descritas na presente). Em algumas modalidades, X pode ser um cicloalcoxila C_3-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas).

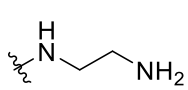
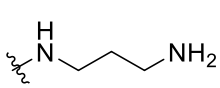
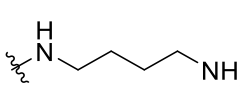
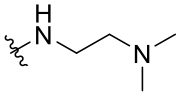
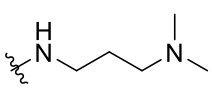
[0094] Em algumas modalidades, X pode ser uma (alquila C_1-C_6)acila substituída, como uma –(CO)-CH_3 substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma (alquila C_1-C_6)acila não substituída, como uma –(CO)-CH_3 não substituída.

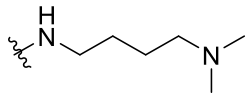
[0095] Em algumas modalidades, X pode ser uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser selecionada dentre azetidina, oxetano, diazetidina, azaoxetano, pirrolidina, tetra-hidrofurano, imidazolina, pirazolidina, piperidina, tetra-hidropirano, piperazina, morfolina e dioxano; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH. Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , , , , , , ,

 e ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

[0096] Em algumas modalidades, X pode ser uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros (como aquelas aqui descritas) substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída (como aquelas aqui descritas), uma amina monossubstituída (como aquelas aqui descritas), uma amina dissubstituída (como aquelas aqui descritas), um amino, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída e uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados dentre fluoro, uma metila não substituída, um etila não substituída, uma isopropila não substituída, $–CH_2OH$ e $–N(CH_3)_2$. Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , , , , , , ,  e .

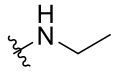
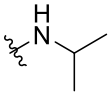
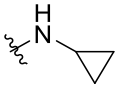
[0097] Em algumas modalidades, X pode ser uma amina(alquila C_1-C_6) substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma amina(alquila C_1-C_6) não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , , ,  e ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

[0098] Em algumas modalidades, X pode ser uma $–NH-(CH_2)_{1-6}$-amina substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma $–NH-(CH_2)_{1-6}$-amina não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , , ,  e


; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

[0099] Em algumas modalidades, X pode ser uma amina monossubstituída. Em algumas modalidades, o substituinte da amina monossubstituída é uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas descritas na presente invenção) ou uma cicloalquila C_3-C_6 não substituída (como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila).

[0100] Em algumas modalidades, X pode ser uma amina dissubstituída. Em algumas modalidades, os dois substituintes da amina dissubstituída são independentemente selecionados dentre uma alquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas descritas na presente invenção) e uma cicloalquila C_3-C_6 não substituída (como aquelas descritas na presente invenção).

[0101] Em algumas modalidades, X pode ser selecionado dentre , , ,  e .

[0102] Em algumas modalidades, X pode ser um C-amido substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, X pode ser um N-amido substituído ou não substituído. Em algumas modalidades, X pode ser uma C-carboxila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma O-carboxila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma O-carbamila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser uma N-carbamila substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, X pode ser monossubstituído com uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída (como aquelas aqui descritas).

[0103] Em algumas modalidades, Y^1 pode ser CR^{4A} ou N (nitrogênio). Em algumas modalidades, Y^1 pode ser CR^{4A}. Em algumas modalidades, Y^1 pode ser N (nitrogênio).

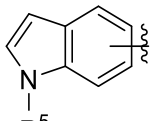
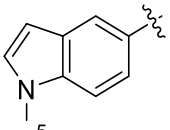
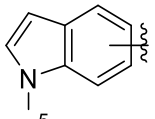
[0104] Em algumas modalidades, Y^2 pode ser CR^{4B} ou N (nitrogênio). Em algumas modalidades, Y^2 pode ser CR^{4B}. Em algumas modalidades, Y^2 pode ser N (nitrogênio).

[0105] Em algumas modalidades, Y^1 e Y^2 podem ser, cada um, N (nitrogênio). Em algumas modalidades, Y^1 pode ser CR^{4A} e Y^2 pode ser CR^{4B}. Em algumas modalidades, Y^1 pode ser CR^{4A} e Y^2 pode ser N (nitrogênio). Em algumas modalidades, Y^1 pode ser N (nitrogênio) e Y^2 pode ser CR^{4B}.

[0106] Em algumas modalidades, R^{4A} pode ser hidrogênio. Em outras modalidades, R^{4A} pode ser halogênio. Em algumas modalidades, R^{4A} pode ser uma alquila C_{1-4} não substituída (como aquelas aqui descritas).

[0107] Em algumas modalidades, R^{4B} pode ser hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{4B} pode ser halogênio. Em algumas modalidades, R^{4B} pode ser uma alquila C_{1-4} não substituída (como aquelas aqui descritas).

[0108] Em algumas modalidades, R^{4A} e R^{4B} podem ser, cada um, hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{4A} e R^{4B} podem ser, cada um, halogênio (sendo que os halogênios podem ser iguais ou diferentes um do outro). Em algumas modalidades, R^{4A} e R^{4B} podem sem, cada um, uma alquila C_{1-4} não substituída (como aquelas aqui descritas, e sendo que as alquilas C_{1-4} podem ser iguais ou diferentes uma da outra). Em algumas modalidades, um dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser hidrogênio e o outro dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser halogênio. Em algumas modalidades, um dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser hidrogênio e o outro dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser uma alquila C_{1-4} não substituída (como aquelas aqui descritas). Em algumas modalidades, um dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser halogênio e o outro dentre R^{4A} e R^{4B} pode ser uma alquila C_{1-4} não substituída (como aquelas aqui descritas).

[0109] Em algumas modalidades, R^2 pode ser  . Por exemplo, R^2 pode ser  . Quando R^2 é  , em algumas modalidades, R^5 pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída. Em outras modalidades, R^5 pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros não substituída. Exemplos de grupos R^5 incluem uma piperidinila substituída ou não substituída, uma pirrolidinila substituída ou não substituída e uma azepanila substituída ou não substituída. Quando substituído o grupo R^5, possíveis substituintes incluem uma alquila C_{1-4} não substituída, halogênio, hidroxila e haloalquila C_{1-4} não substituída.

[0110] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser selecionado dentre uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, uma heteroarila monocíclica de 5 a 10 membros substituída ou não substituída, uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída, uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclila bicíclica de 7 a 10 membros substituída ou não substituída.

[0111] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma arila C_6-C_{10} substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma arila C_6-C_{10} não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma arila C_6 substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma arila C_6 não substituída.

[0112] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heteroarila de 5 a 10 membros substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heteroarila de 5 a 10 membros não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heteroarila de 5 a 6 membros substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heteroarila de 5 a 6 membros não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser selecionado dentre

furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, benzimidazol, indol, pirazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, quinolina, isoquinolina, quinazolina e quinoxalina; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

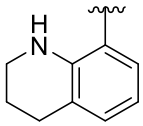
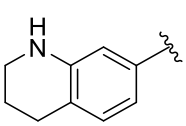
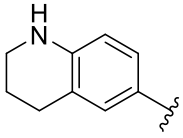
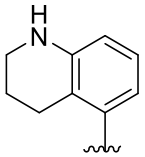
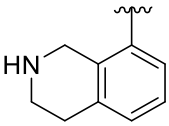
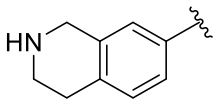
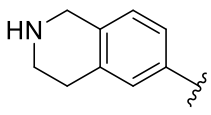
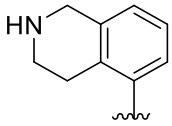
[0113] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma carbociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída. Em outras modalidades, o Anel C pode ser uma carbociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma carbociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

[0114] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser selecionado dentre imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, tetra-hidropirano, azepina, oxepina e diazepina; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

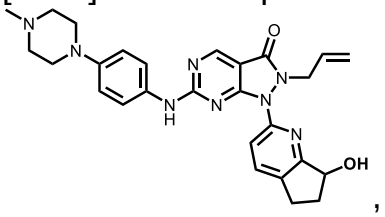
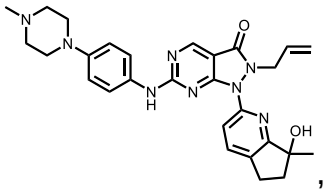
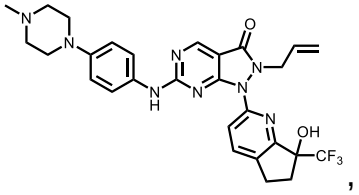
[0115] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila bicíclica de 7 membros substituída ou não substituída (por exemplo, uma heterociclila fundida, heterociclila em ponte, espiro-heterociclila). Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila bicíclica de 8 membros substituída ou não substituída como uma heterociclila fundida, uma heterociclila em ponte ou uma espiro-heterociclila. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila bicíclica de 9 membros substituída ou não substituída (por exemplo, uma heterociclila fundida, uma heterociclila em ponte ou uma espiro-

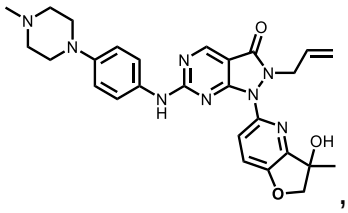
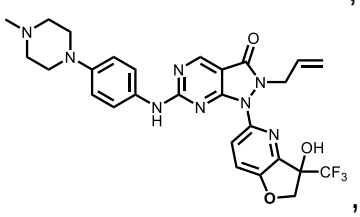
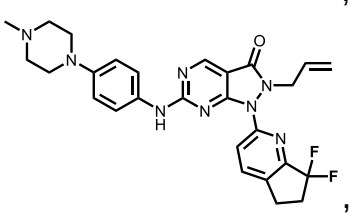
heterociclila). Em algumas modalidades, o Anel C pode ser uma heterociclila bicíclica de 10 membros substituída ou não substituída como uma heterociclila fundida, uma heterociclila em ponte ou uma espiro-heterociclila. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser selecionado dentre pirrolidina, indolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, 2-oxaespiro[3.4]octano e 2-azaespiro[3.4]octano; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído, incluindo qualquer grupo –NH.

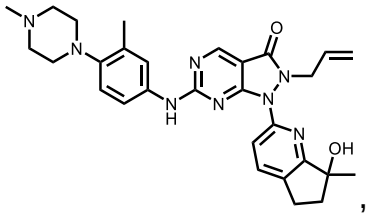
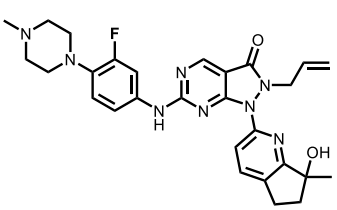
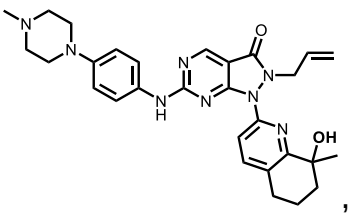
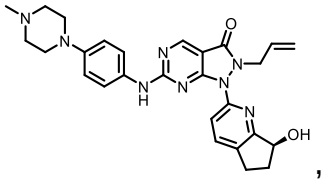
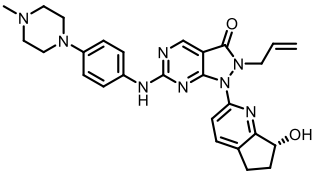
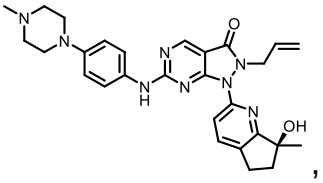
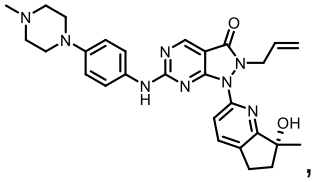
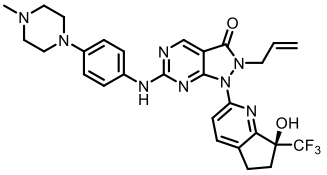
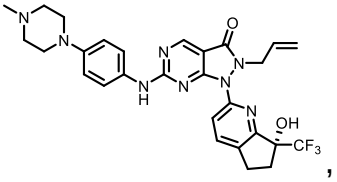
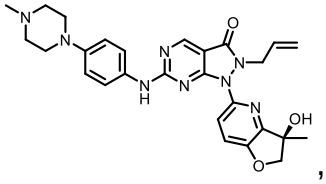
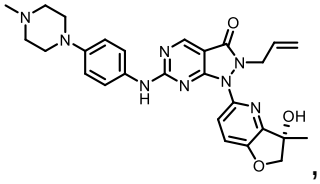
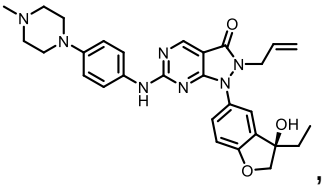
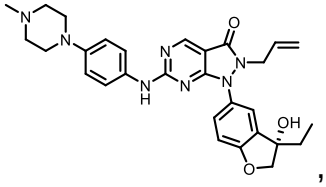
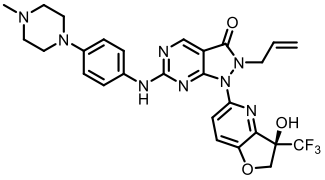
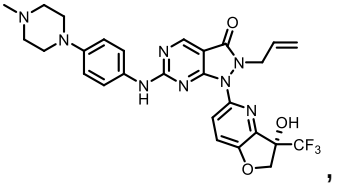
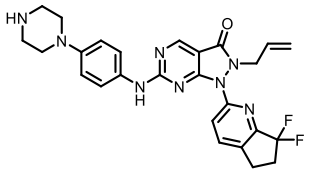
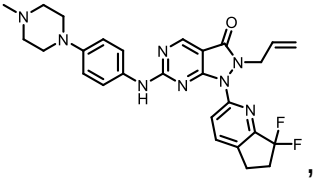
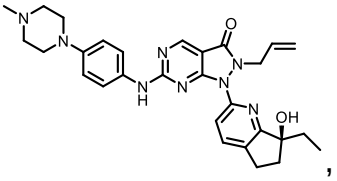
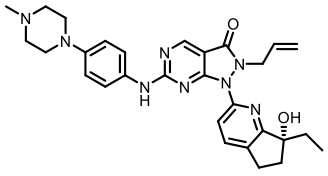
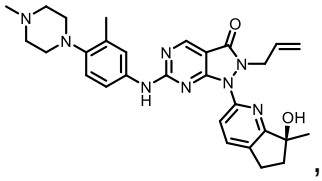
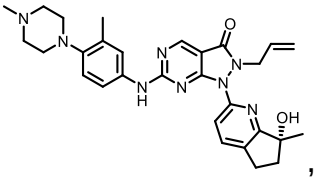
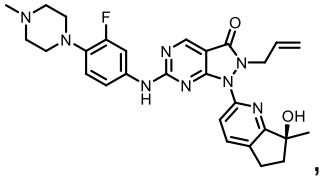
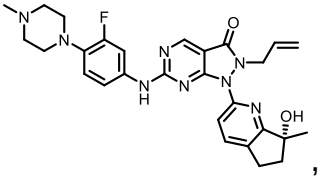
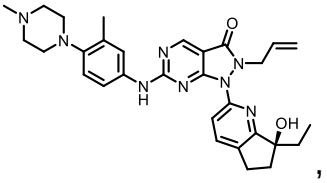
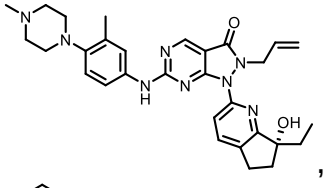
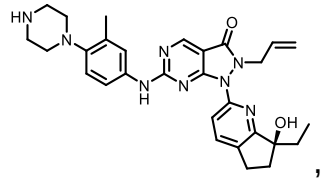
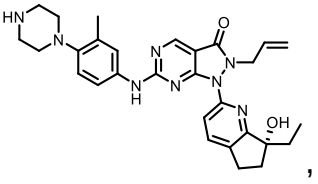
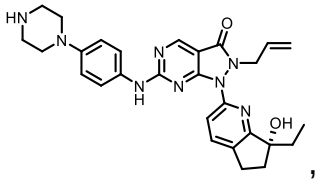
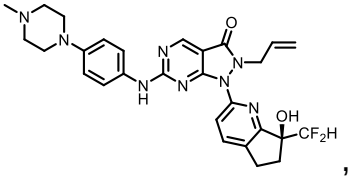
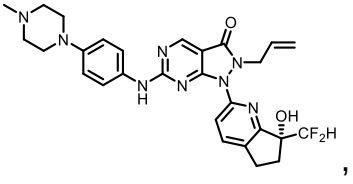
[0116] Em algumas modalidades, o Anel C pode ser substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre uma alquila C_1-C_6 não substituída (conforme aqui descrita) e uma (alquila C_1-C_6)acila não substituída. Em algumas modalidades, o Anel C pode ser substituído com um substituinte selecionado dentre uma alquila C_1-C_6 não substituída (conforme aqui descrita) e uma (alquila C_1-C_6)acila não substituída.

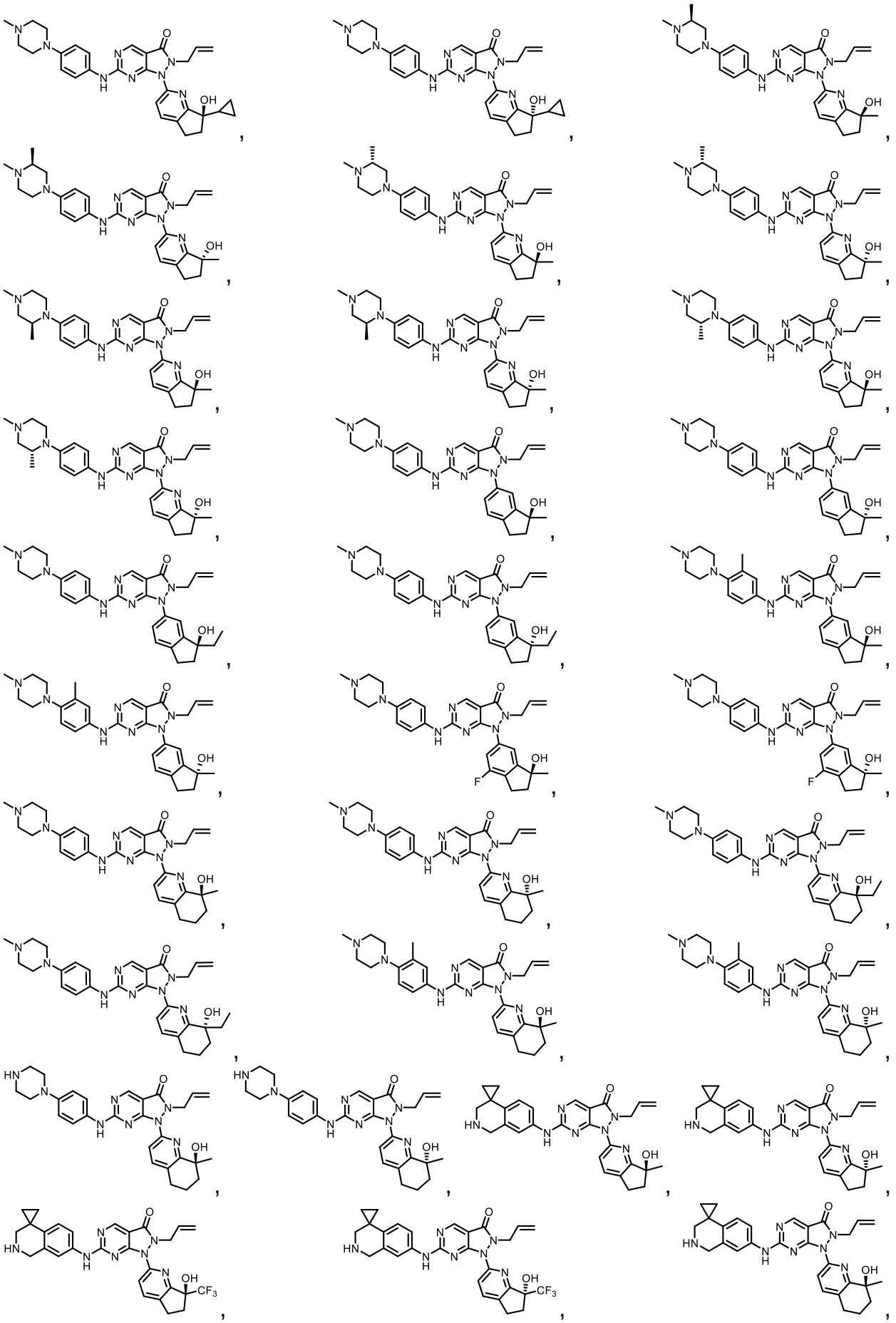
[0117] Em algumas modalidades, R^2 pode ser selecionado dentre: , , , , , ,  e ; sendo que cada um dos grupos supracitados pode ser substituído ou não substituído.

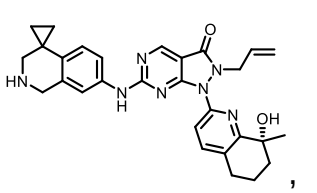
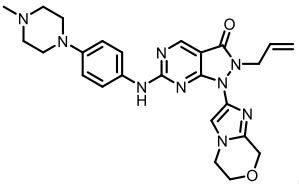
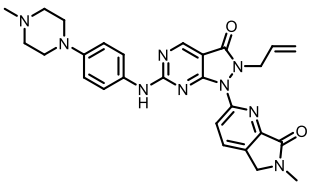
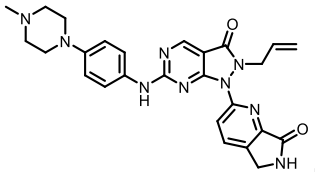
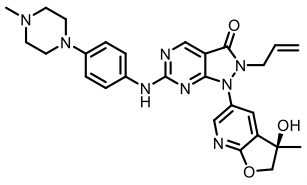
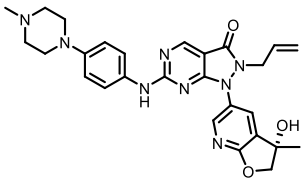
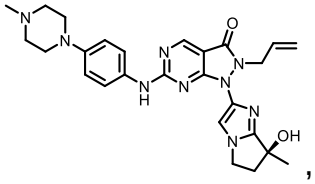
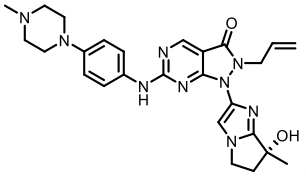
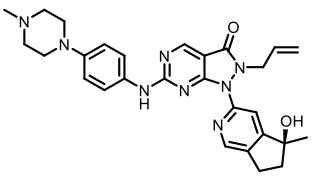
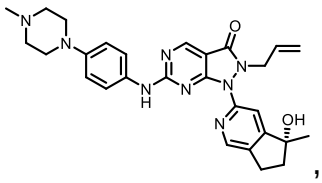
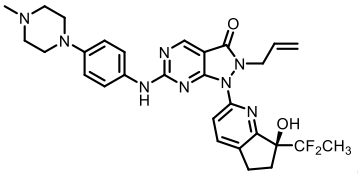
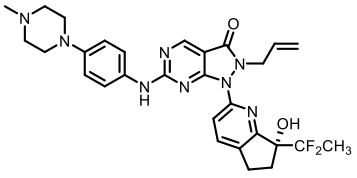
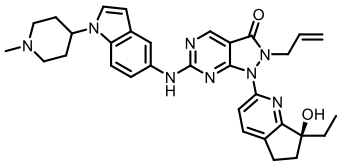
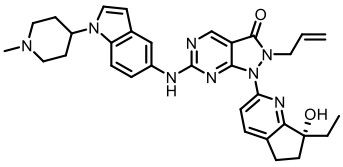
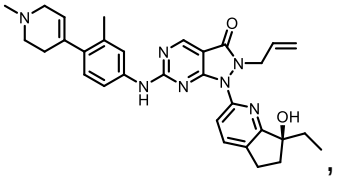
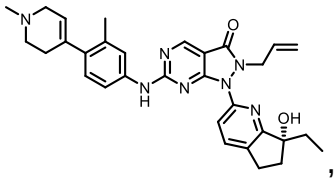
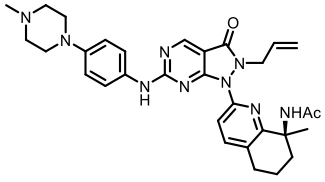
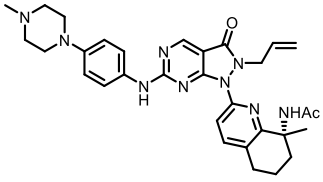
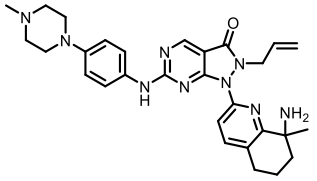
[0118] Exemplos de um composto da Fórmula (I) incluem:

, , ,

, , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



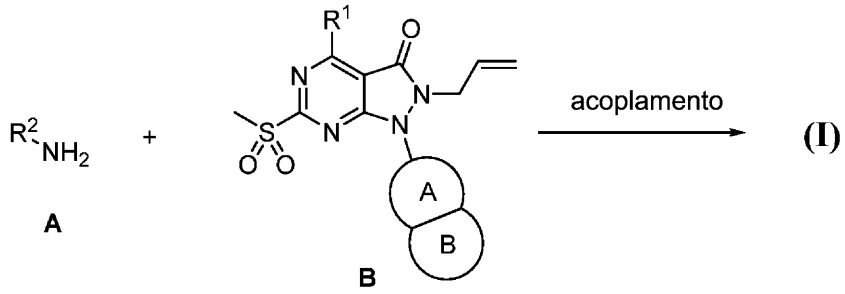

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

e

; ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriormente mencionados.

Síntese

[0119] Os compostos da Fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser produzidos pelos versados na técnica através de várias maneiras usando técnicas conhecidas, conforme detalhado nos ensinamentos aqui fornecidos. Por exemplo, em uma modalidade, os compostos da Fórmula (I) são preparados de acordo com o esquema geral 1 conforme aqui mostrado.

[0120] Em geral, as reações de acoplamento de reações entre compostos das Fórmulas Gerais A e B para formar compostos da Fórmula (I), conforme ilustrado no esquema geral 1, podem ser realizadas de uma maneira similar às reações conforme descrito na presente invenção nos Exemplos, mediante o ajuste adequado dos reagentes e das condições descritas nos Exemplos. Quaisquer etapas preliminares de reação necessárias para formar os compostos de partida da Fórmula geral A e B, ou outros precursores, podem ser executadas pelas pessoas versadas na técnica. No esquema geral 1, o Anel A, o Anel B, R^1 e R^2 podem ser conforme aqui descritos.

Esquema geral 1



Composições farmacêuticas

[0121] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a uma composição farmacêutica que pode incluir uma quantidade eficaz de um ou mais compostos aqui descritos (por exemplo, um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) e um veículo, diluente, excipiente farmaceuticamente aceitável ou combinação dos mesmos.

[0122] O termo "composição farmacêutica" refere-se a uma mistura de um ou mais compostos e/ou sais aqui revelados com outros componentes químicos, como diluentes ou veículos. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. As composições farmacêuticas também podem ser obtidas pela reação de compostos com ácidos inorgânicos ou orgânicos

como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e ácido salicílico. As composições farmacêuticas serão geralmente adaptadas à via de administração específica pretendida.

[0123] O termo "fisiologicamente aceitável" define um veículo, diluente ou excipiente que não interrompe a atividade e as propriedades biológicas do composto, nem causa danos ou lesões apreciáveis a um animal ao qual a aplicação da composição é pretendida.

[0124] Como aqui usado, um "veículo" refere-se a um composto que facilita a incorporação de um composto em células ou tecidos. Por exemplo, sem limitação, sulfóxido dimetílico (DMSO) é um veículo comumente utilizado que facilita a absorção de muitos compostos orgânicos nas células ou nos tecidos de um indivíduo.

[0125] Como aqui usado, um "diluente" refere-se a um ingrediente em uma composição farmacêutica que não tem atividade farmacológica apreciável, mas pode ser farmaceuticamente necessário ou desejável. Por exemplo, um diluente pode ser usado para aumentar o volume de um fármaco potente cuja massa seja pequena demais para fabricação e/ou administração. Ele pode também ser um líquido para a dissolução de um fármaco a ser administrado por injeção, ingestão ou inalação. Uma forma de diluente comum na técnica é uma solução aquosa tamponada, por exemplo, mas sem limitação, solução salina tamponada com fosfato que imita o pH e a isotonicidade do sangue humano.

[0126] Como aqui usado, um "excipiente" refere-se a uma substância essencialmente inerte que é adicionada a uma composição farmacêutica para fornecer, sem limitação, volume, consistência, estabilidade, capacidade de ligação, lubrificação, capacidade de desintegração etc., à composição. Por exemplo, estabilizantes como antioxidantes e agentes quelantes de metal são excipientes.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende um antioxidante e/ou um agente quelante de metal. Um "diluente" é um tipo de excipiente.

[0127] As composições farmacêuticas aqui descritas podem ser administradas a um paciente humano *per se*, ou em composições farmacêuticas nas quais elas são misturadas com outros ingredientes ativos, como, por exemplo, em terapia de combinação, ou veículos, diluentes, excipientes ou combinações dos mesmos. A formulação adequada depende da via de administração escolhida. As técnicas para a formulação e administração dos compostos aqui descritos são conhecidas pelos versados na técnica.

[0128] As composições farmacêuticas aqui reveladas podem ser fabricadas de uma maneira conhecida, por exemplo, por meio de processos convencionais de misturação, dissolução, granulação, produção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou compactação. Adicionalmente, os ingredientes ativos estão contidos em uma quantidade eficaz para atingir seu propósito pretendido. Muitos dos compostos usados nas combinações farmacêuticas aqui reveladas podem ser fornecidos como sais com contraíons farmaceuticamente compatíveis.

[0129] Existem múltiplas técnicas para a administração de um composto, sal e/ou composição incluindo, mas não se limitando a, administração oral, retal, pulmonar, tópica, por aerossol, injeção, infusão e parenteral, incluindo injeções intramusculares, subcutâneas, intravenosas, intramedulares, intraperitoneais, intraventriculares, intraperitoneais, intranasais e intraoculares. Em algumas modalidades, um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrado por via oral.

[0130] Pode-se também administrar o composto, sal e/ou composição de maneira local e não sistêmica, por exemplo, através de injeção ou implante do composto diretamente na área afetada, frequentemente em uma formulação de depósito ou liberação sustentada. Além disso, pode-se administrar o composto

em um sistema de liberação de fármaco direcionado, por exemplo, em um lipossoma revestido com um anticorpo específico para um tecido. Os lipossomas serão direcionados e absorvidos seletivamente pelo órgão. Por exemplo, a liberação intranasal ou pulmonar para atingir uma doença ou condição respiratória pode ser desejável.

[0131] As composições podem, se for desejado, ser apresentadas em uma embalagem ou dispositivo dispensador que pode conter uma ou mais formas de dosagem unitária contendo o ingrediente ativo. A embalagem pode, por exemplo, compreender uma folha metálica ou plástica, como uma embalagem do tipo blíster. A embalagem ou o dispositivo dispensador pode ser acompanhado de instruções para administração. A embalagem ou o dispensador pode, também, ser acompanhado de um aviso associado ao recipiente de acordo com a forma sugerida por uma agência governamental que regula a fabricação, o uso ou a venda de produtos farmacêuticos, cujo aviso reflete a aprovação pela agência da forma do fármaco para administração humana ou veterinária. Tal aviso, por exemplo, pode ser o rótulo aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para fármacos sujeitos à prescrição médica, ou a bula aprovada. As composições que podem incluir um composto e/ou sal aqui descrito, formuladas em um veículo farmacêutico compatível também podem ser preparadas, colocadas em um recipiente adequado e etiquetadas para o tratamento de uma condição indicada.

Usos e métodos de tratamento

[0132] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir a administração de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo) a um indivíduo que tem um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito.

[0133] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor que pode incluir colocar o crescimento ou o tumor em contato com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para

inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito.

[0134] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar e/ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir colocar um crescimento maligno ou um tumor em contato com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) a um indivíduo que tem um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um câncer que pode incluir colocar os mesmos em contato com um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito. Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma

quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar ou tratar um câncer que pode incluir colocar os mesmos em contato com um crescimento maligno ou um tumor, sendo que o crescimento maligno ou o tumor é devido a um câncer aqui descrito.

[0135] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células) que podem incluir fornecer uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para uma célula cancerosa de um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células). Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz

de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células). Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células) que podem incluir fornecer uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para uma célula cancerosa de um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui descritas referem-se a um método para inibir a atividade de WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células) que podem incluir colocar uma célula cancerosa de um câncer aqui descrito com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), e desse modo inibir a atividade de WEE1.

[0136] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir inibir a atividade de

WEE1 (por exemplo, inibir a atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibir a atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibir a atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuir a superexpressão de WEE1 em células), com o uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo). Outras modalidades aqui descritas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito pela inibição da atividade de WEE1 (por exemplo, inibição da atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibição da atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibição da atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuição da superexpressão de WEE1 em células). Ainda outras modalidades aqui descritas referem-se a uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito pela inibição da atividade de WEE1 (por exemplo, inibição da atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibição da atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibição da atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuição da superexpressão de WEE1 em células). Algumas modalidades aqui descritas

referem-se a um método para atenuar ou tratar um câncer aqui descrito que pode incluir o contato de uma célula cancerosa com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo), sendo que o composto inibe a atividade de WEE1 (por exemplo, inibição da atividade de WEE1 em células TP53-mutadas, inibição da atividade de WEE1 em células TP53 do tipo selvagem, inibição da atividade de WEE1 em células deficientes em p53 e/ou diminuição da superexpressão de WEE1 em células).

[0137] Algumas modalidades aqui reveladas referem-se a um método para inibir a atividade de WEE1 que pode incluir fornecer uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) a um indivíduo que tem um câncer aqui descrito ou uma célula cancerosa de um câncer aqui descrito. Outras modalidades aqui reveladas referem-se ao uso de uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou de uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) na fabricação de um medicamento para inibir a atividade de WEE1. Ainda outras modalidades aqui reveladas referem-se a um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo,

um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) para inibir a atividade de WEE1.

[0138] Exemplos de cânceres adequados incluem, mas não se limitam a: cânceres cerebrais, cânceres cervicocerebrais, cânceres de esôfago, cânceres da tireoide, cânceres de células pequenas, cânceres de células não pequenas, cânceres de mama, cânceres de pulmão (por exemplo câncer de pulmão de células pequenas e câncer de pulmão de células não pequenas), cânceres de estômago, cânceres da vesícula biliar/ducto biliar, cânceres de fígado, cânceres pancreáticos, cânceres de cólon, cânceres retais, cânceres ovarianos, coriocarcinomas, cânceres de corpo do útero, cânceres uterocervicais, cânceres da pelve renal/ureter, cânceres de bexiga, cânceres de próstata, cânceres de pênis, cânceres testiculares, cânceres fetais, câncer de Wilms, cânceres de pele, melanoma maligno, neuroblastomas, osteossarcomas, tumores de Ewing, sarcomas de partes moles, leucemia aguda, leucemias linfáticas crônicas, leucemias mielocíticas crônicas, policitemia verdadeira, linfomas malignos, mieloma múltiplo, linfomas de Hodgkin, e linfomas de não Hodgkin.

[0139] Conforme descrito na presente invenção, um câncer pode se tornar resistente a um ou mais agentes anticâncer. Em algumas modalidades, um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) ou uma composição farmacêutica que inclui uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode ser usado(a) para tratar e/ou atenuar um câncer que se tornou resistente a um ou mais agentes anticâncer (como um ou mais inibidores de WEE1). Exemplos de agentes anticâncer contra os quais um indivíduo pode desenvolver resistência incluem, mas não se limitam a, inibidores de WEE1 (como AZD1775). Em algumas modalidades, o câncer que se tornou resistente a um ou mais agentes anticâncer pode ser um câncer aqui descrito.

[0140] Vários inibidores de WEE1 conhecidos podem causar um ou mais efeitos colaterais indesejáveis no indivíduo sendo tratado. Exemplos de efeitos colaterais indesejáveis incluem, mas não se limitam a, trombocitopenia, neutropenia, anemia, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal e constipação. Em algumas modalidades, um composto aqui descrito (por exemplo, um composto da Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode diminuir o número e/ou a gravidade de um ou mais efeitos colaterais associados a um inibidor de WEE1 conhecido. Em algumas modalidades, um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode resultar em uma gravidade de um efeito colateral (como um daqueles aqui descritos) que é 25% menor em comparação com a gravidade do mesmo efeito colateral experimentado por um indivíduo que recebe um inibidor de WEE1 conhecido (como AZD1775, formalmente conhecido como MK1775 (CAS n°: 955365-80-7, 2-alil-1-(6-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1,2-di-hidropirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona)). Em algumas modalidades, um composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, resulta em uma série de efeitos colaterais que é 25% menor em comparação com o número de efeitos colaterais experimentados por um indivíduo que recebe um inibidor de WEE1 conhecido (por exemplo, AZD1775). Em algumas modalidades, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, resulta em uma gravidade de um efeito colateral (como um dentre aqueles descritos na presente invenção) que está na faixa de cerca de 10% a cerca de 30% menor em comparação com a gravidade do mesmo efeito colateral experimentado por um indivíduo que recebe um inibidor WEE1 conhecido (como AZD1775). Em algumas modalidades, um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, resulta em uma série de efeitos colaterais que está na faixa de cerca de 10% a cerca de 30% menor

comparado ao número de efeitos colaterais experimentados por um indivíduo que recebe um inibidor WEE1 conhecido (por exemplo, AZD1775).

[0141] Os um ou mais compostos da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, que podem ser usados para tratar, atenuar e/ou inibir o crescimento de um câncer no qual a inibição da atividade de WEE1 é benéfica, são fornecidos em qualquer uma das modalidades descritas nos parágrafos [0064] a [0112], sob o cabeçalho intitulado "Compostos".

[0142] Para uso na presente invenção, um "indivíduo" refere-se a um animal que é o objeto de tratamento, observação ou experimento. "Animal" inclui invertebrados e vertebrados de sangue frio e quente, como peixes, moluscos, répteis e, em particular, mamíferos. "Mamífero" inclui, mas não se limita a, camundongos, ratos, coelhos, cobaias, cães, gatos, ovelhas, cabras, vacas, cavalos, primatas, como macacos, chimpanzés e macacos, e, em particular, seres humanos. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser uma criança e/ou um bebê, por exemplo, uma criança ou bebê com febre. Em outras modalidades, o indivíduo pode ser um adulto.

[0143] Como usado aqui, os termos "tratar", "tratamento", "tratando", "terapêutico," e "terapia" não significam necessariamente a cura ou supressão total da doença ou condição. Qualquer alívio de quaisquer sinais ou sintomas indesejados da doença ou condição, em qualquer extensão, pode ser considerado tratamento e/ou terapia. Além disso, o tratamento pode incluir ações que podem piorar a sensação geral de bem-estar ou a aparência do paciente.

[0144] Os termos "quantidade terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" são usados para indicar uma quantidade de um composto ativo, ou agente farmacêutico, que induz a resposta biológica ou medicinal indicada. Por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto, sal ou composição pode ser a quantidade necessária para tratar, aliviar ou minorar um

ou mais sintomas da doença ou condição, ou para prolongar a sobrevida do indivíduo sendo tratado. Essa resposta pode ocorrer em um tecido, um sistema, um animal ou um ser humano, e inclui o alívio dos sinais ou sintomas da doença ou condição sendo tratada. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro da capacidade dos versados na técnica, tendo em vista a revelação aqui fornecida. A quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos aqui apresentados necessária como uma dose dependerá da via de administração, do tipo de animal, incluindo ser humano, que está sendo tratado, e das características físicas do animal específico sendo considerado. A dose pode ser ajustada para se obter um efeito desejado, mas dependerá de fatores como peso, dieta, medicação concomitante e outros fatores que serão reconhecidos pelos versados na técnica.

[0145] Por exemplo, uma quantidade eficaz de um composto, ou radiação, é a quantidade que resulta em: (a) a redução, o alívio ou desaparecimento de um ou mais sintomas causados pelo câncer, (b) a redução do tamanho do tumor, (c) a eliminação do tumor, e/ou (d) a estabilização da doença a longo prazo (interrupção do crescimento) do tumor. No tratamento do câncer de pulmão (como câncer de pulmão de células não pequenas) uma quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade que alivia ou elimina tosse, falta de ar e/ou dor. Como um outro exemplo, uma quantidade eficaz, ou uma quantidade terapeuticamente eficaz, de um inibidor de WEE1 é a quantidade que resulta na redução da atividade de WEE1 e/ou em fosforilação (como fosforilação de CDC2). A redução na atividade de WEE1 é conhecida pelos versados na técnica e pode ser determinada pela análise da atividade intrínseca da quinase WEE1 e da fosforilação do substrato a jusante.

[0146] A quantidade do composto da Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que é necessária para uso no tratamento variará não apenas com o composto ou sal específico selecionado, mas também

com a via de administração, a natureza e/ou os sintomas da doença ou condição sendo tratada(s) e a idade e condição do paciente e será por fim selecionada de acordo com a decisão do médico atendente ou clínico. Em casos de administração de um sal farmaceuticamente aceitável, as dosagens podem ser calculadas como a base livre. Conforme será entendido pelos versados na técnica, em certas situações, pode ser necessário administrar os compostos revelados na presente invenção em quantidades que ultrapassam, ou mesmo ultrapassam muito, as faixas de dosagem aqui descritas com o propósito de tratar eficaz e agressivamente doenças ou condições particularmente agressivas.

[0147] Em geral, entretanto, uma dose adequada estará, com frequência, na faixa de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg. Por exemplo, uma dose adequada pode estar na faixa de cerca de 0,10 mg/kg a cerca de 7,5 mg/kg de peso corporal por dia, como cerca de 0,15 mg/kg a cerca de 5,0 mg/kg de peso corporal do receptor por dia, cerca de 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg de peso corporal do receptor por dia, ou qualquer quantidade intermediária. O composto pode ser administrado sob a forma de dosagem unitária; por exemplo, contendo de 1 a 500 mg, 10 a 100 mg, 5 a 50 mg ou qualquer quantidade intermediária, de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

[0148] A dose desejada pode ser convenientemente apresentada em uma dose única ou como doses divididas administradas em intervalos adequados, por exemplo, como duas, três, quatro ou mais subdoses por dia. A própria subdose pode ser adicionalmente dividida, por exemplo, em várias administrações distintas espaçadas.

[0149] Conforme será prontamente evidente ao versado na técnica, a dosagem *em vivo* útil para ser administrada e o modo particular de administração variarão dependendo da idade, do peso, da gravidade da enfermidade, da espécie de mamífero sendo tratada, dos compostos específicos empregados, e do uso específico para o qual esses compostos são

empregados. A determinação dos níveis de dosagem eficazes, ou seja, os níveis de dosagem necessários para se alcançar o resultado desejado, pode ser realizada por uma pessoa versada na técnica usando métodos de rotina, por exemplo, testes clínicos em seres humanos, estudos *in vivo e estudos in vitro*. Por exemplo, as dosagens úteis de um composto da Fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser determinadas pela comparação de sua atividade *in vitro*, e sua atividade *in vivo* em modelos animais. Tal comparação pode ser feita mediante a comparação a um fármaco estabelecido, como cisplatina e/ou gemcitabina).

[0150] A quantidade e o intervalo das dosagens podem ser ajustados individualmente para fornecer níveis plasmáticos da porção ativa que são suficientes para manter os efeitos de modulação, ou concentração eficaz mínima (MEC). A MEC irá variar para cada composto, mas pode ser estimada a partir de dados *in vivo* e/ou *in vitro*. As dosagens necessárias para atingir a MEC dependerão das características individuais e da via de administração. Entretanto, ensaios de HPLC ou bioensaios podem ser usados para determinar as concentrações plasmáticas. Os intervalos de dosagem podem também ser determinados com o uso do valor da MEC. As composições devem ser administradas usando um regime que mantenha os níveis plasmáticos acima da MEC durante 10 a 90% do tempo, de preferência, entre 30 a 90% e com a máxima preferência, entre 50 a 90%. Em casos de administração local ou absorção seletiva, a concentração local eficaz do fármaco pode não estar relacionada à concentração plasmática.

[0151] Deve ser observado que o médico responsável sabe como e quando terminar, interromper ou ajustar a administração devido à toxicidade ou a disfunções de órgãos. De modo contrário, o médico responsável também sabe ajustar o tratamento para níveis mais elevados caso a resposta clínica não seja adequada (excluindo a toxicidade). A magnitude de uma dose administrada no

tratamento do distúrbio de interesse varia com a gravidade da doença ou condição a ser tratada e com a via de administração. A gravidade da doença ou condição pode, por exemplo, ser avaliada, em parte, por métodos-padrão de avaliação de prognóstico. Além disso, a dose e, talvez, a frequência da administração, também variará de acordo com a idade, o peso corporal e a resposta do paciente individual. Um programa comparável ao discutido acima pode ser usado em medicina veterinária.

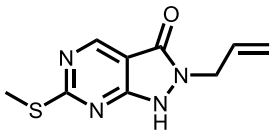
[0152] Os compostos, sais e composições apresentadas na presente invenção podem ser avaliados para eficácia e toxicidade usando métodos conhecidos. Por exemplo, a toxicologia de um composto específico, ou de um subconjunto dos compostos, compartilhando certas porções químicas, pode ser estabelecida pela determinação da toxicidade *in vitro* em relação a uma linhagem celular, como uma linhagem de células de mamífero e, de preferência, humana. Os resultados desses estudos são frequentemente preditivos de toxicidade em animais, como mamíferos, ou mais especificamente, seres humanos. Alternativamente, a toxicidade de compostos particulares em um modelo animal, como camundongos, ratos, coelhos, cães ou macacos, pode ser determinada usando métodos conhecidos. A eficácia de um composto específico pode ser estabelecida com o uso de vários métodos reconhecidos, como métodos *in vitro*, modelos animais ou testes clínicos em seres humanos. Ao selecionar um modelo para determinar a eficácia, o versado na técnica pode ser guiado pelo estado da técnica a escolher um modelo, dose, via de administração e/ou regime adequados.

Exemplos

[0153] Modalidades adicionais são apresentadas com mais detalhes nos exemplos a seguir, que não se destinam, de modo algum, a limitar o escopo das reivindicações.

Intermediário 1

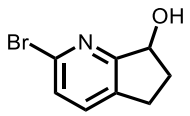
2-alil-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0154] O **Intermediário 1** foi preparado seguindo um procedimento descrito em Matheson et al., ACS Chem. Biol. (2016) 11:2066−2067. MS (LCMS) 223,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 2

2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ol



[0155] Etapa 1. Uma mistura de propiolamida (62 g, 898,55 mmol), 2-oxociclopentanocarboxilato de etila (140,35 g, 898,55 mmol) e Na_2CO_3 (94,3 g, 898,55 mmol) em água (2,25 L) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 500 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas para produzir 1-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etila (40 g, 20%) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 226,3 $[M+H]^+$.

[0156] Etapa 2. Uma solução de 1-(3-amino-3-oxoprop-1-enil)-2-oxociclopentanocarboxilato de etila (39 g, 173,33 mmol) em HCl concentrado (390 mL) foi agitada em um tubo vedado a 110 °C durante 18 horas. O solvente foi removido e solução aquosa de $NaHCO_3$ foi adicionada para ajustar o pH para 8 a 9 a 0 °C. O sólido resultante foi filtrado e lavado com Et_2O (2 x 100 mL) para

produzir 6,7-di-hidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2(5*H*)-ona (15 g, 64% de rendimento) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 135,9 $[M+H]^+$.

[0157] Etapa 3. Uma solução de 6,7-di-hidro-1*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2(5*H*)-ona (18 g, 133,33 mmol) em PBr_3 (180 mL) foi aquecida a 180 °C durante 18 horas. A reação foi, então, deixada para resfriar naturalmente para a temperatura ambiente e foi derramada em água gelada. O pH foi ajustado para 8 a 9 com $NaHCO_3$ saturado. A solução resultante foi filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi extraído com EtOAc (2 x 500 mL). Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem (Na_2SO_4) e concentrados para produzir a 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (7 g, 26%) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 197,8 $[M+H]^+$.

[0158] Etapa 4. A uma solução agitada de 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (4 g, 20,41 mmol) em DCM (120 mL) foi adicionado *m*-CPBA (10,5 g, 61,22 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo durante 16 horas, inativada com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com MeOH 5%/DCM (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas para produzir 1-óxido de 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina (3,3 g, 76% de rendimento) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 213,8 $[M+H]^+$.

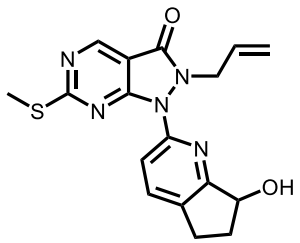
[0159] Etapa 5. Uma solução de 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-1-óxido (3,2 g, 15,09 mmol) em Ac_2O (30 mL) foi aquecida a 100 °C durante 16 horas. O Ac_2O foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 7% EtOAc /éter de petróleo) para produzir acetato de 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ila (2 g, 52%) como um óleo. MS (LCMS) 255,9 $[M+H]^+$.

[0160] Etapa 6. A uma solução agitada de acetato de 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina-7-ila (2 g, 7,84 mmol) em THF/H_2O (20 mL, 1:1) foi adicionado $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,755 g, 31,49 mmol) à temperatura ambiente. A reação

foi agitada durante 3 horas e foi, então, diluída com água e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 40% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 2** (1,2 g, 71%) como um sólido castanho. MS (LCMS) 214,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 3

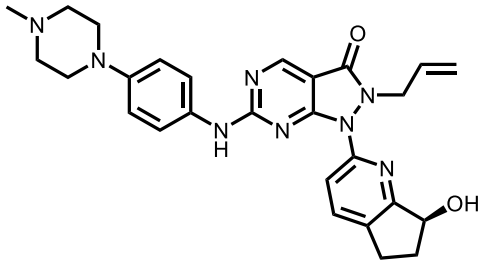
2-alil-1-(7-hidróxi-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2*H*)-ona



[0161] A uma solução de **Intermediário 1** (450 mg, 2,02 mmol), foram adicionados o **Intermediário 2** (558 mg, 2,62 mmol), CuI (384 mg, 2,02 mmol) e K_2CO_3 (390 mg, 2,83 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL), *N*,*N*'-dimetiletilenodiamina (0,43 mL, 4,02 mmol) a 80 °C. A suspensão foi agitada a 95 °C durante 18 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com solução aquosa de NH_4OH (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4) e evaporadas até secarem. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 40% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 3** (280 mg, 38%) como um óleo amarelo pálido. MS (ESI) 356,4 $[M+H]^+$.

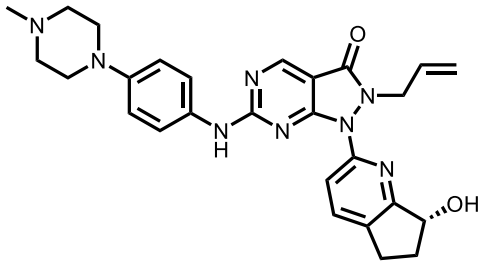
Exemplo 1A

(*S*)-2-alil-1-(7-hidróxi-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



Exemplo 1B

(*R*)-2-alil-1-(7-hidróxi-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

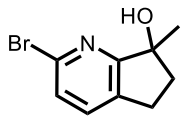


[0162] A uma solução de **Intermediário 3** (280 mg, 0,79 mmol) em tolueno (20 mL) foi adicionado *m*-CPBA (201 mg, 1,17 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. DIPEA (0,69 mL, 3,94 mmol) e 4-(4-metil piperazina-1-il)anilina (178 mg, 0,93 mmol) foram adicionadas e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Solução saturada de $NaHCO_3$ (25 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), submetidos a secagem (Na_2SO_4) e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (acetonitrila/água) para produzir 2-alil-1-(7-hidróxi-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2*H*)-ona racêmica (87 mg, 30% de rendimento) como sólido amarelo. Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 40% (DEA a 0,5% em etanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 1A**, 19 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 1B**, 25 mg). **Exemplo 1A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,08 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,73-5,62 (m, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 5,04-4,86 (m, 3H), 4,68-4,52 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H); MS (LCMS) 499,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 1B**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,05 (brs, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,73-5,62 (m, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 5,04-4,86 (m, 3H), 4,68-4,52 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H); MS (LCMS) 499,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao Exemplo **1A** e ao Exemplo **1B**.

Intermediário 4

2-bromo-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol



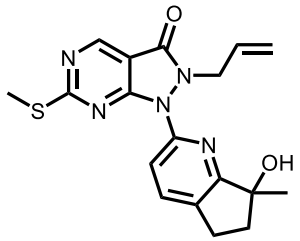
[0163] Etapa 1. A uma solução agitada de 2-bromo-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol racêmico (1,4 g, 6,60 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (3,0 g, 7,26 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, inativada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e extraída com DCM (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 40% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 2-

bromo-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7(6*H*)-ona (780 mg, 60%) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 212,0 $[M+H]^+$.

[0164] Etapa 2. A uma solução agitada de 2-bromo-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7(6*H*)-ona (400 mg, 1,90 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado iodeto de metilmagnésio (2M THF, 7,5 mL) a 0 °C. A reação foi agitada de 0 °C até a temperatura ambiente durante 16 horas, inativada com solução aquosa saturada de NH_4Cl e extraída com EtOAc (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 4** (200 mg, 46%) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 227,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 5

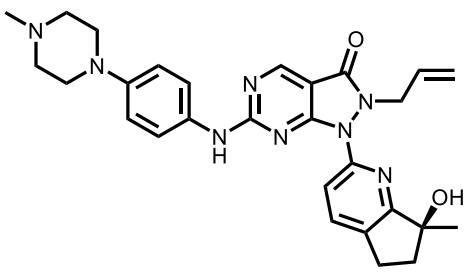
2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0165] O **Intermediário 5** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 4**. MS (LCMS) 370,1 $[M+H]^+$.

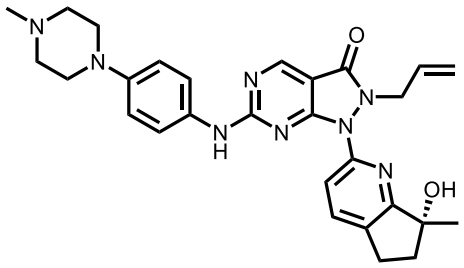
Exemplo 2A

(*S*)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



Exemplo 2B

(*R*)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

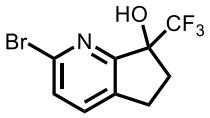


[0166] A uma solução agitada de **Intermediário 5** (330 mg, 0,89 mmol) em THF/H_2O (20 mL, 1:1) foi adicionado Oxone (673 mg, 2,68 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir uma mistura do sulfóxido e sulfona (330 mg, 0,822 mmol) como um semissólido. À mistura do sulfóxido e sulfona (330 mg, 0,82 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionada DIPEA (0,43 mL, 2,46 mmol) seguida por 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (188 mg, 0,99 mmol), e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água (50 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (alumina neutra, 5% metanol/DCM) para produzir 2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-

1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona racêmica (260 mg) como um sólido quase branco. Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 15% (15 mM de amônia em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 2A**, 105 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 2B**, 96 mg). **Exemplo 2A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,79-4,55 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 4H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (LCMS) 513,4 $[M+H]^+$. **Exemplo 2B**: como um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 1H), 7,68 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,6 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,17 (br s, 1H), 4,98 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=16,4 Hz, 1H), 4,79-4,55 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 4H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (LCMS) 513,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 2A** e ao **Exemplo 2B**.

Intermediário 6

2-bromo-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol

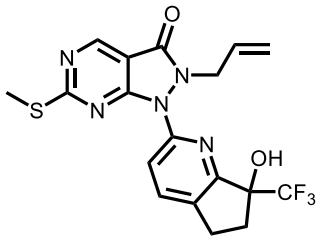


[0167] A uma solução agitada de 2-bromo-5,6-di-hidro-7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (1,5 g, 7,08 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado $TMSCF_3$ (3,2 ml, 21,23 mmol) seguido por TBAF (1M em THF) (0,7 ml, 0,71 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada de 0 °C até a temperatura ambiente durante 12 horas, inativada com HCl 6N e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas

orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 6** (825 mg, 41%) como um sólido castanho. MS (LCMS) 281,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 7

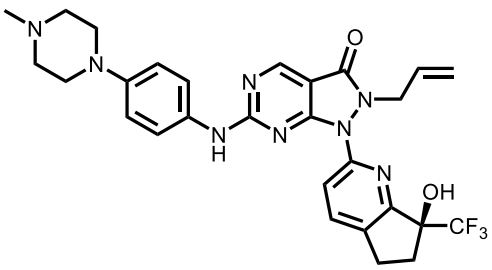
2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0168] O **Intermediário 7** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 6**. MS (LCMS) 424,3 $[M+H]^+$.

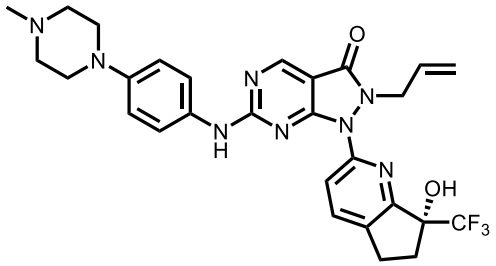
Exemplo 3A

(*S*)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



Exemplo 3B

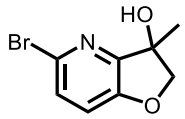
(*R*)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0169] Os **Exemplos 3A** e **3B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 7** para produzir 2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona racêmica (330 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 40% (15 mM de amônia em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 3A**, 126 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 3B**, 150 mg). **Exemplo 3A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,96 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,79 (d, *J*=16,4 Hz, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 5H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,61-2,60 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,22 (br s, 4H); MS (LCMS) 567,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 3B**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,96 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,79 (d, *J*=16,4 Hz, 2H), 4,61-4,53 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 5H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 4H), 2,25 (br s, 4H); MS (LCMS) 567,6 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 3A** e ao **Exemplo 3B**.

Intermediário 8

5-bromo-3-metil-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol



[0170] Etapa 1. 2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-5-amina foi preparada de acordo com a publicação do documento WO n° 2008/069311. MS (LCMS) 137,1 $[M+H]^+$.

[0171] Etapa 2. A uma solução agitada de 2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-amina (9,0 g, 66,17 mmol) em CH_2Br_2 (200 mL) foi adicionado $CuBr_2$ (7,303 g, 33,08 mmol) seguido pela adição, por gotejamento, de nitrito de isoamila (8,515 g, 72,78 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, inativada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) e filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi extraído com DCM (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, EtOAc/éter de petróleo) para produzir 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridina (6,0 g, 45%) como um sólido castanho. MS (ESI) 200,2 $[M+H]^+$.

[0172] Etapa 3. A uma solução agitada de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridina (6,0 g, 30,15 mmol) em DCM (100 mL) foi adicionado *m*-CPBA (6,27 g, 36,18 mmol) a 0 °C e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com *n*-pentano e submetido a secagem para produzir 4-óxido de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridina bruto (9,5 g) como um sólido quase branco. MS (ESI) 216,2 $[M+H]^+$. Anidrido acético (100 mL) foi adicionado ao 4-óxido de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridina (9,5 g, 44,18 mmol) e aquecido a 90 °C durante 1 hora. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de

$NaHCO_3$ (100 mL) e extraído com EtOAc (3 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, EtOAc/éter de petróleo) para produzir acetato de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ila (5,0 g, 65%) como um sólido castanho. MS (ESI) 258,2 $[M+H]^+$.

[0173] Etapa 4. A uma solução agitada de acetato de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ila (5,0 g, 19,45 mmol) em THF/H_2O (1:1, 30 mL) foi adicionado $LiOH{\cdot}H_2O$ (2,45 g, 58,35 mmol) e solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol (2,5 g, 59%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 216,1 $[M+H]^+$.

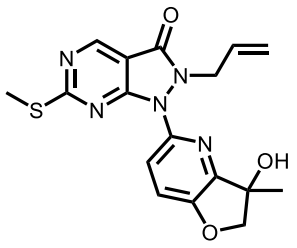
[0174] Etapa 5. A uma solução agitada de 5-bromo-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-3-ol (2,6 g, 12,09 mmol) em acetona (30 mL) foi adicionado reagente de Jones recém-preparado (25 mL, CrO_3 (3 eq.) e solução aquosa de H_2SO_4 (3 eq.) a 0 °C, e a reação foi agitada a 0 °C durante 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 mL), lavada com água gelada (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 5-bromofuro[3,2-*b*]piridin-3(2*H*)-ona **(**1,2 g, 46% de rendimento) como um sólido castanho. MS (ESI) 214,4 $[M+H]^+$.

[0175] Etapa 6. A uma solução a 0 °C de 5-bromofuro[3,2-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (1,1 g, 5,16 mmol) em Et_2O (15 mL) foi adicionado iodeto de metilmagnésio (8,6 mL, 3,0 M in Et_2O, 25,80 mmol). A reação foi agitada a 0 °C durante 1 hora, inativada com solução aquosa de NH_4Cl (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para obter o **Intermediário 8** (510 mg, 43% de rendimento) como um sólido castanho. MS (ESI) 230,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 9

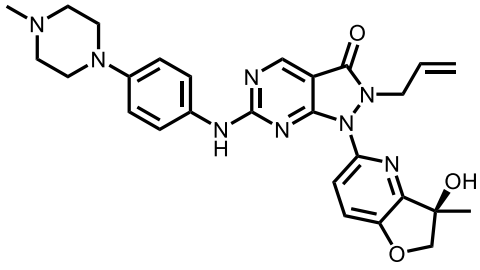
2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0176] O **Intermediário 9** foi preparado seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 8**; MS (ESI) 372,6 $[M+H]^+$.

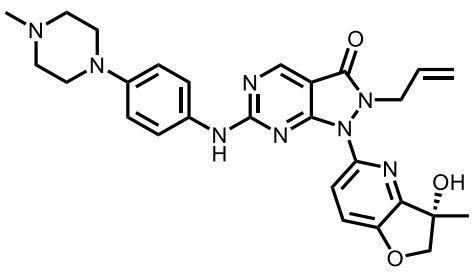
Exemplo 4A

(*S*)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



Exemplo 4B

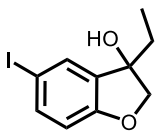
(*R*)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0177] Os **Exemplos 4A** e **4B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 9** para produzir 2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[3,2-*b*]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona racêmica (350 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 40% (DEA a 0,5% em etanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 4A**, 120 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 4B**, 120 mg). **Exemplo 4A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,70-7,53 (m, 4H), 6,85 (d, *J*=16,8 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,01 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,07 (*t*, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,44 (*t*, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); MS (ESI) 515,6 $[M+H]^+$. **Exemplo 4B**: como um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,70-7,53 (m, 4H), 6,85 (d, *J*=16,8 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,01 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,07 (*t*, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,44 (*t*, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 3H); MS (ESI) 515,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 4A** e ao **Exemplo 4B**.

Intermediário 10

3-etil-5-iodo-2,3-di-hidrobenzofuran-3-ol

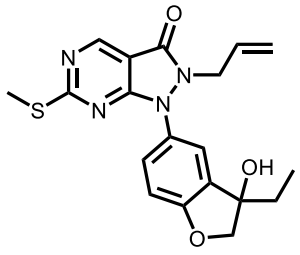


[0178] Etapa 1. O 5-iodobenzofuran-3(2H)-ona foi preparada de acordo com a publicação do documento WO n° 2008/068974. MS (ESI) *m/z* 260,9 $[M+H]^+$.

[0179] Etapa 2. A uma solução a 0 °C agitada de 5-iodobenzofuran-3(2*H*)-ona (2 g, 7,69 mmol) em tolueno (20 mL) foram adicionados, por gotejamento, 3,0 M de EtMgBr (12,82 mL, 38,46 mmol). A mistura foi deixada para aquecer naturalmente até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 10** (1,5 g, 67%) como um sólido amarelo. MS (ESI) 272,9 $[M+H - H_2O]^+$.

Intermediário 11

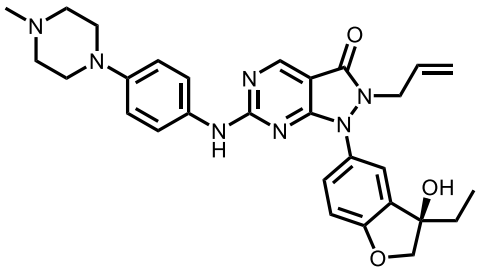
2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0180] O **Intermediário 11** foi preparado seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 10**. MS (ESI) 385,1 $[M+H]^+$.

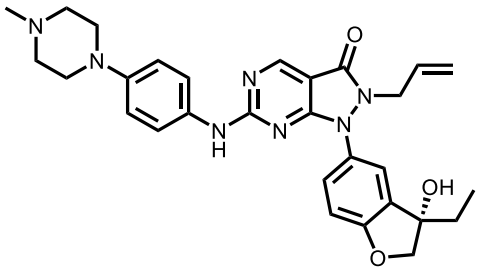
Exemplo 5A

(R)-2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 5B

(S)-2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

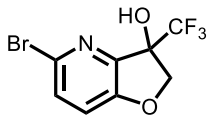


[0181] Os **Exemplos 5A** e **5B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 11** para produzir 2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidrobenzofuran-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (380 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 45% (DEA a 0,5% em etanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 5A**, 123 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 5B**, 141 mg). **Exemplo 5A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (br s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,97 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,64 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,08 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 0,84 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 528,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 5B**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (brs, 1H),

8,77 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=2 Hz, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,97 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,64 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,08 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,46 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,32 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,91-1,82 (m, 2H), 0,84 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 528,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 5A** e ao **Exemplo 5B**.

Intermediário 12

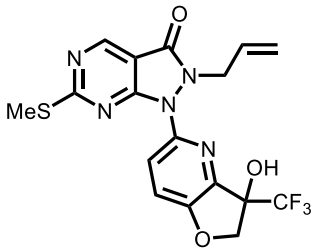
5-bromo-3-(trifluorometil)-2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-3-ol



[0182] Uma mistura 1/1 de KOH/Celite em peso foi moída finamente. A mistura de KOH/Celite (720 mg) foi empacotada em um conta-gotas de vidro. 5-bromofuro[3,2-b]piridin-3(2H)-ona (500 mg, 2,35 mmol) e Me_3SiCF_3 (666 mg, 4,69 mmol) foram dissolvidos em DMF (2,0 mL). A solução foi adicionada ao conta-gotas de vidro usando a seringa. O produto foi eluído com 4,0 mL de DMF. A reação foi repetida em escala de 4 x 500 mg. As misturas de reação combinadas foram inativadas com solução saturada de NH_4Cl (50 mL). A camada aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 75 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 100 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 12** (530 mg, 16%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 284,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 13

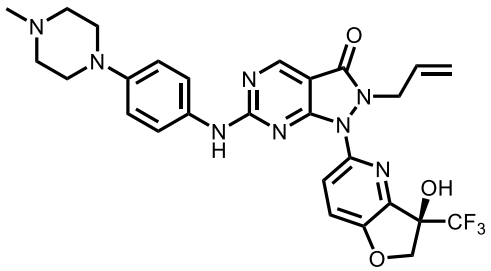
2-alil-1-(3-hidróxi-3-(trifluorometil)-2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0183] O **Intermediário 13** foi preparado seguindo o procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 12**. MS (ESI) 426,4 $[M+H]^+$.

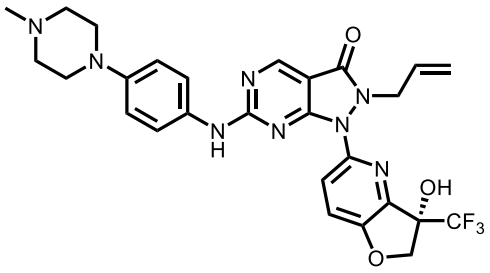
Exemplo 6A

(R)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-(trifluorometil)-2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 6B

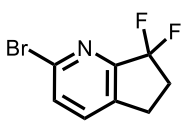
(S)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-(trifluorometil)-2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0184] Os **Exemplos 6A** e **6B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 13** para produzir 2-alil-1-(3-hidróxi-3-(trifluorometil)-2,3-di-hidrofuro[3,2-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (170 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiral Pak IG, 40,0%, (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 6A**, 35 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 6B**, 40 mg). **Exemplo 6A**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,67-5,62 (m, 1H), 5,00-4,93 (m, 2H), 4,83 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) 569,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 6B**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,67-5,62 (m, 1H), 5,00-4,93 (m, 2H), 4,83 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,59 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) 569,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 6A** e ao **Exemplo 6B**.

Intermediário 14

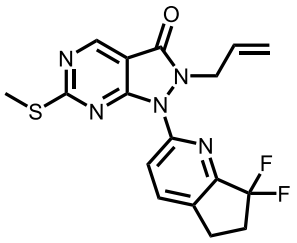
2-bromo-7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridina



[0185] A uma solução agitada à temperatura ambiente de 2-bromo-5,6-di-hidro-7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (2,0 g, 9,43 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado DAST (3,7 mL, 28,30 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. A reação foi inativada com solução aquosa de $NaHCO_3$ (25 mL) a 0 °C e extraída com DCM (3 x 30 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 3% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 14** (0,8 g, 36% de rendimento) como um sólido quase branco. MS (ESI) 233,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 15

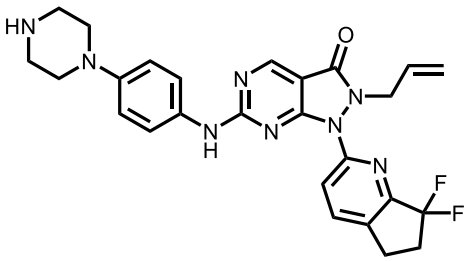
2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona



[0186] O **Intermediário 15** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 14**; MS (ESI) 376,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 7

2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il) fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona

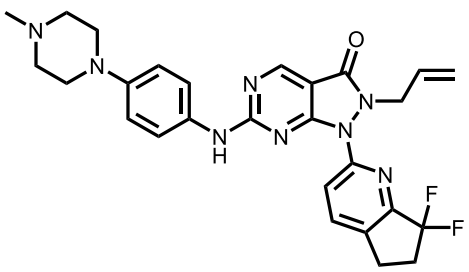


[0187] Etapa 1. A utilização de 4-(4-aminofenil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butila e do **Intermediário 15** seguindo o procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** produziu 4-(4-((2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butila (120 mg, 19% de rendimento). MS (ESI) 605,2 $[M+H]^+$.

[0188] Etapa 2. A uma solução agitada de 4-(4-((2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)fenil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butila (250 mg, 0,41 mmol) em Et_2O (10 mL) foi adicionado HCl 2M em Et_2O (5 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, concentrada sob pressão reduzida e triturada com Et_2O para produzir o **Exemplo 7** sob uma forma de sal de cloridrato (94 mg, 42%) como um sólido amarelo pálido. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (br s, 1H), 8,95 (br s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,62 (br s, 2H), 7,00 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,01 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,38-3,20 (m, 8H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 2H); MS (ESI) 505,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 8

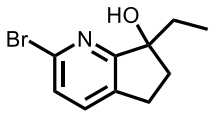
2-alil-1-(7,7-difluoro-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0189] A utilização de 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina e do **Intermediário 15** seguindo o procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** produziu o **Exemplo 8** (120 mg, 19%) como um sólido amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,75-5,65 (m, 1H), 5,00 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,10 (br s, 6H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,52-2,42 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) 519,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 16

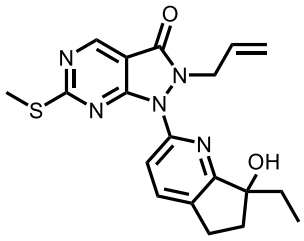
2-bromo-7-etil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol



[0190] A uma solução a 0 °C de 2-bromo-5,6-di-hidro-7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (2 g, 9,43 mmol) em PhMe (20 mL) foi adicionado, por gotejamento, 3M EtMgBr em DEE (9,4 mL, 28,29 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi resfriada até 0 °C e inativada com solução saturada de NH_4Cl (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). A camada orgânica foi separada, submetida a secagem (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 30% EtOAc/hexanos) para produzir o **Intermediário 16** (860 mg, 38%) como um óleo. MS (ESI) 244,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 17

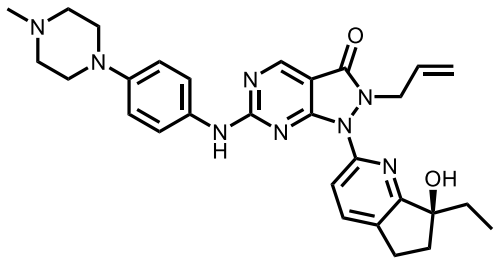
2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0191] O **Intermediário 17** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 16**. MS (LCMS) 384,5 $[M+H]^+$.

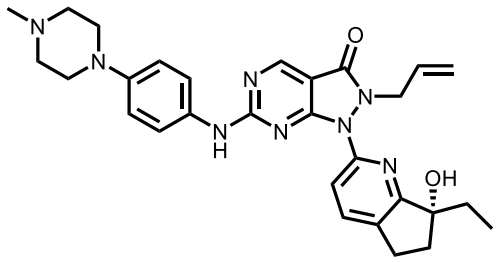
Exemplo 9A

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 9B

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

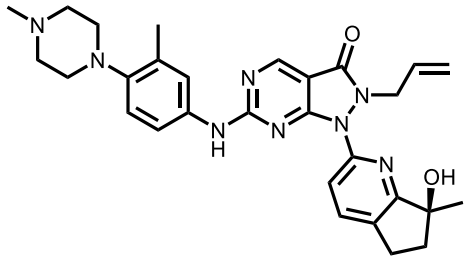


[0192] A uma solução a 0 °C do **Intermediário 17** (4,5 g, 11,7 mmol) em tolueno (90 mL) foi adicionado *m*-CPBA (3,7 g, 12,9 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada durante 30 minutos. Após a completeza por CCF, 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (2,9 g, 15,2 mmol) e DIPEA (10,9 mL, 61,05 mmol) foram adicionadas a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Foi determinado por CCF que a reação estava completa, e água (100 mL) foi adicionada à reação e a mistura de reação foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de $NaHCO_3$ (250 mL), salmoura (300 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4) e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi triturado com 30% Et_2O/pentano para produzir 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (5,2 g, 84%). O material racêmico (3,5 g) foi separado por cromatografia CFS (Chiralpak AD-H, 35% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 9A**, 1,38 g) e o Pico 2 (**Exemplo 9B**, 1,26 g). **Exemplo 9A**; um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,92(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,56 (d, *J*=10,8 Hz, 1H) 3,09-3,08 (m, 4H) 3,01-2,81 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 0,87 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 527,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 9B**; um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400

MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,92(d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,05(s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,56 (d, *J*=10,8 Hz, 1H) 3,09-3,08 (m, 4H) 3,01-2,81 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 0,87 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 527,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 9A** e ao **Exemplo 9B**.

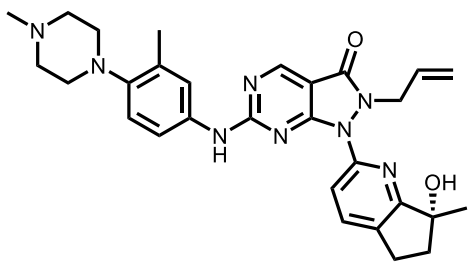
Exemplo 10A

(S)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 10B

(R)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

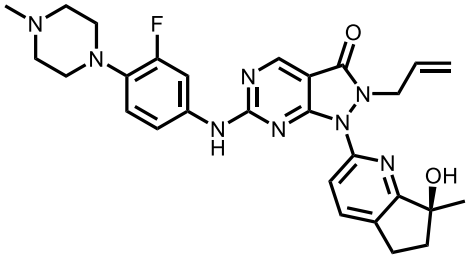


[0193] Os **Exemplos 10A** e **10B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 5** para produzir 2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-

((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (400 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H, 20% (15% de amônia em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 10A**, 120 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 10B**, 125 mg). **Exemplo 10A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (br s, 1H) 7,41 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 5H), 2,51-2,42 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (ESI) 527,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 10B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (br s, 1H) 7,41 (q, *J*=8,4, 2 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,72-5,63 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,82-2,77 (m, 5H), 2,51-2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H); MS (ESI) 527,4 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 10A** e ao **Exemplo 10B**.

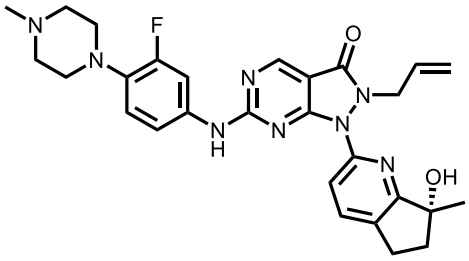
Exemplo 11A

(S)-2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 11B

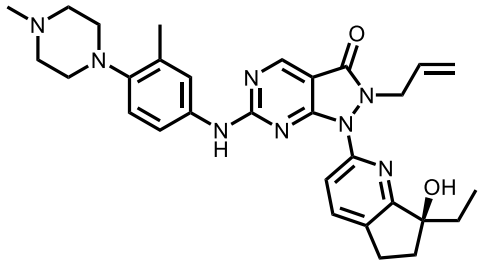
(R)-2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0194] Os **Exemplos 11A** e **11B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 5** para produzir 2-alil-6-((3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclo-penta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (370 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 25% (DEA a 0,5% em EtOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 11A,** 90 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 11B**, 90 mg). **Exemplo 11A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,01 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,72-4,61 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 5H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (ESI) 531,4 $[M+H]^+$. **Exemplo 11B**: RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J*=9,6 Hz, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,01 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,72-4,61 (m, 2H), 3,02-2,96 (m, 5H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (ESI) 531,4. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 11A** e ao **Exemplo 11B**.

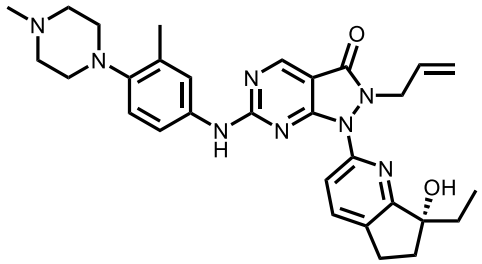
Exemplo 12A

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 12B

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

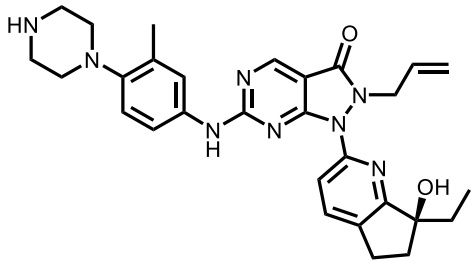


[0195] Os **Exemplos 12A** e **12b** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 17** e 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para produzir 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (500 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiral Pak AD-H, 35% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 12A**, 169 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 12B**, 166 mg). **Exemplo 12A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,4 Hz, *J*=8,4 Hz 1H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz,

1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,56 (dd, *J*=16,4 Hz, *J*=6,4 Hz, 1H) 3,09-2,93 (m, 1H) 2,81 –2,74 (m, 4H), 2,5-2,49 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 7H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 0,87 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 541,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 12b**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,42 (dd, *J*= 8,4 Hz, *J*=8,4 Hz 1H), 6,98 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,99 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,56 (dd, *J*=16,4 Hz, *J*=6,4 Hz, 1H) 3,09-2,93 (m, 1H) 2,81-2,74 (m, 4H), 2,5-2,49 (m, 4H), 2,32-2,17 (m, 7H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 541,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 12A** e ao **Exemplo 12B**.

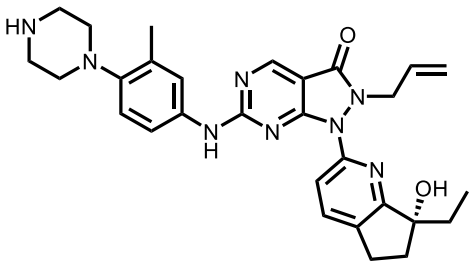
Exemplo 13A

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 13B

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



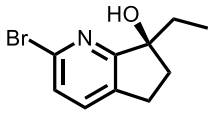
[0196] Etapa 1: 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona foi preparada seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 17** e 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona. MS (ESI) 623,2 $[M+H]^+$.

[0197] Etapa 2: A uma solução agitada de 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (900 mg, 1,45 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado K_2CO_3 (399 mg, 2,89 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado. A reação foi diluída com água (30 mL) e o composto sólido foi filtrado para produzir 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (500 mg, 86%) como um sólido amarelo pálido. Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 40% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 13A**, 162 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 13B**, 108 mg). **Exemplo 13A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,67 (brs, 1H), 7,41 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,67-5,66 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,56 (dd, *J*=6,3, 6,6 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,02- 2,01 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI)

527,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 13B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,67 (brs, 1H), 7,41 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,67-5,66 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,56 (dd, *J*=6,3, 6,6 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 527,4 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 13A** e ao **Exemplo 13B**.

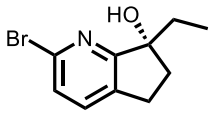
Intermediário 18

(S)-2-bromo-7-etil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol



Intermediário 19

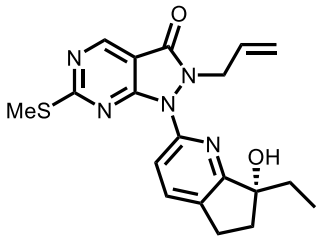
(R)-2-bromo-7-etil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol



[0198] O **Intermediário 16** racêmico (6 g, 24,79 mmol) foi purificado por purificação CFS (Lux Cellulose-2, 10% etanol) pelo **Intermediário 18** (1,9 g, 7,88 mmol) e pelo **Intermediário 19** (1,8 g, 7,47 mmol). **Intermediário 18**: óleo incolor; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5, $CHCl_3$) - 27,31°; MS (ESI) 242,3 $[M+H]^+$. **Intermediário 19**: óleo incolor; $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,5, $CHCl_3$) + 35,53°; MS (ESI) 242,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 20

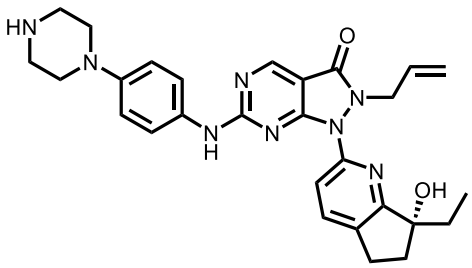
(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0199] O **Intermediário 20** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 19**. $[\alpha]_D^{25}$ (c=0,1, $CHCl_3$) + 17,84°; EM (CL-EM) 384,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 14

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



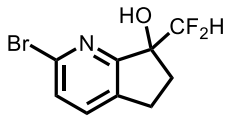
[0200] Etapa 1: (R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona foi preparada seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 20**. MS (ESI) 609,6 $[M+H]^+$.

[0201] Etapa 2: A uma solução agitada de (*R*)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-

il)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3(2*H*)-ona (350 mg, 0,575 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado K_2CO_3 (238 mg, 1,72 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água (15 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura foi diluída com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por HPLC preparativo (água/CH_3CN) para produzir o **Exemplo 14** (220 mg, 74%) como um sólido quase branco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,25 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,57 (brs, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,63 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,74 (brs, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 5H), 2,86-2,74 (m, 5H), 2,22-2,06 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 0,8 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); MS (ESI) 513,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 21

2-bromo-7-(difluorometil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol

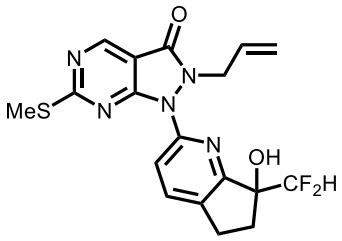


[0202] A uma solução agitada de Me_3SiCF_2H (1,175 g, 9,48 mmol) em 1,2-DME (10 mL) foram adicionados 18-coroa-6 (625 mg, 2,37 mmol) e CsF (715 mg, 4,739 mmol) a 0 °C e a reação foi agitada durante 15 minutos. À reação foi adicionada 2-bromo-5,6-di-hidro-7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (1 g, 4,74 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A completeza da reação foi determinada por CCF e a reação foi

diluída com água (30 mL) e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas separadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto bruto. A reação acima foi repetida em escala de 4 x 1g. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 21** (470 mg) como um sólido quase branco; MS (ESI) 266,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 22

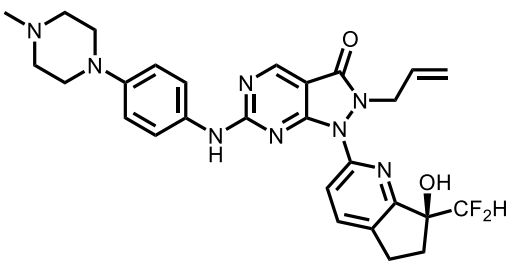
2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0203] O **Intermediário 22** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 21**; MS (ESI) 406,3 $[M+H]^+$.

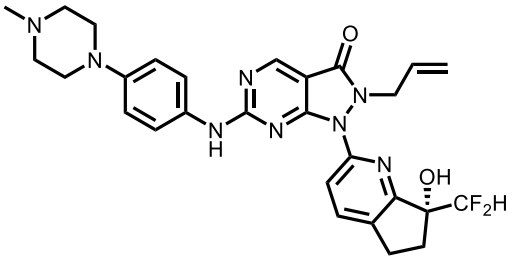
Exemplo 15A

(S)-2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



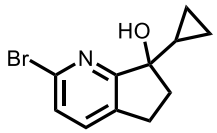
Exemplo 15B

(R)-2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0204] Os **Exemplos 15A** e **15B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 22** para produzir 2-alil-1-(7-(difluorometil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (120 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiral Pak AD-H, 30,0% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 15A**, 35 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 15B**, 35 mg). **Exemplo 15A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,93 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,26 (t, *J*=59,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,82 (d, *J*=17,4 Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 6H), 2,47-2,46 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H); MS (ESI) 549,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 15B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,2 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,93 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,26 (t, *J*=59,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,82 (d, *J*= 17,4 Hz, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 6H), 2,47-2,46 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,11-2,04 (m, 1H); MS (ESI) 549,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 15A** e ao **Exemplo 15B**.

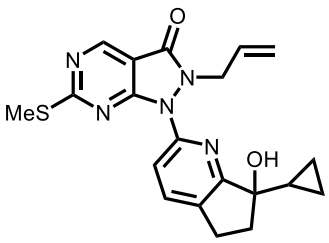
Intermediário 23



[0205] A uma solução a 0 °C de 2-bromo-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7(6*H*)-ona (4 g, 18,80 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada uma solução de 3M brometo de ciclopropilmagnésio em THF (31 mL, 94,3 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com solução aquosa de NH_4Cl (200 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 2-**Intermediário 23** (3 g, 63%) como um óleo incolor. MS (ESI) 255,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 24

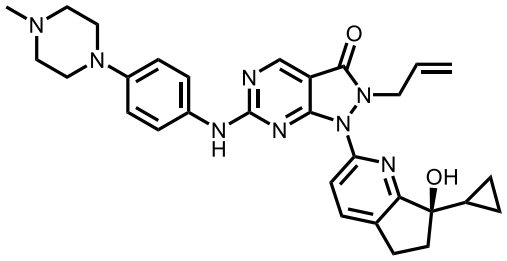
2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0206] O **Intermediário 24** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 23**. MS (ESI) 396,5 $[M+H]^+$.

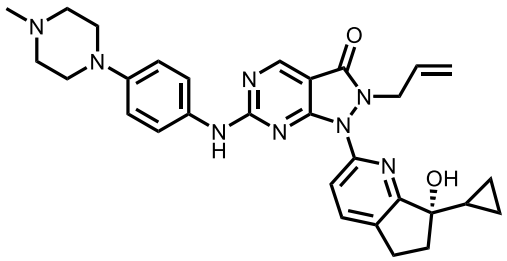
Exemplo 16A

(R)-2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 16B

(S)-2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

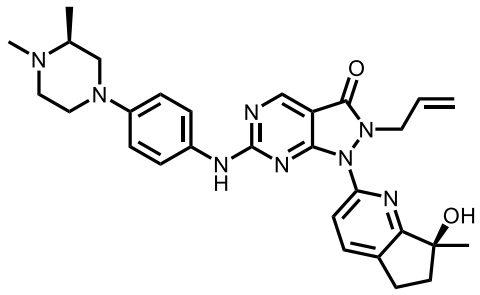


[0207] Os **Exemplos 16A e 16B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 24** para produzir 2-alil-1-(7-ciclopropil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (400 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 45% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 16A**, 159 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 16B**, 111 mg). **Exemplo 16A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,92 (*J*=7,6 Hz, 2H), 5,70-5,64 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,65 (m, 1H),

3,09 (s, 4H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,22-1,21 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 4H); MS (ESI) 539,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 16B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,92 (*J*=8,7 Hz, 2H), 5,70-5,64 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,98 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,87-4,77 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,22-1,21 (m, 1H), 0,44-0,30 (m, 4H); MS (ESI) 539,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 16A** e ao **Exemplo 16B**.

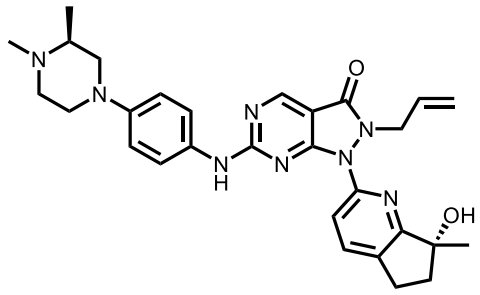
Exemplo 17A

2-alil-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 17B

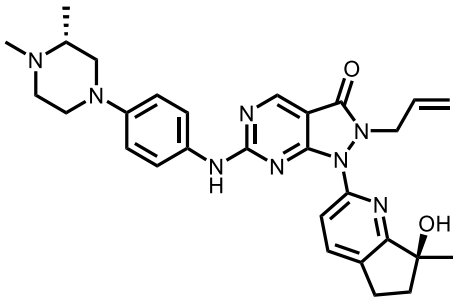
2-alil-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0208] Os **Exemplos 17A** e **17B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 5** e (*S*)-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para produzir uma mistura de diastereômeros 2-alil-6-((4-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (500 mg). Os diastereômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak IG, (DEA a 0,5% em metanol:hexano (80:20)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 17A**, 130 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 17B**, 75 mg). **Exemplo 17A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,47 (t, *J*=10,8 Hz, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,34-2,22 (m, 5H), 2,13 (t, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=6,0 Hz, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 17B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,36-2,11 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=6,0 Hz, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 17A** e ao **Exemplo 17B**.

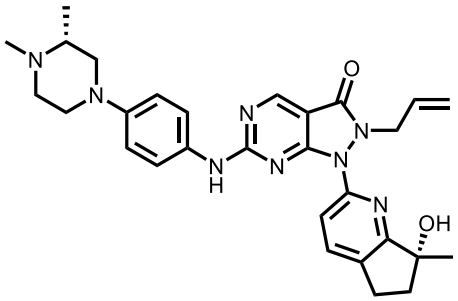
Exemplo 18A

2-alil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 18B

2-alil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

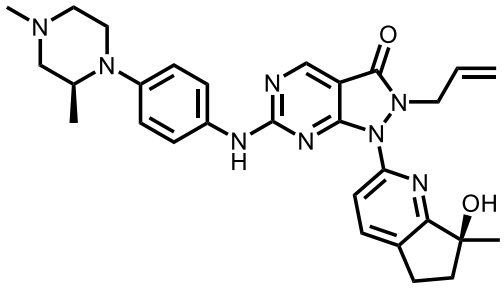


[0209] Os **Exemplos 18A** e **18B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 5** e (R)-4-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para produzir uma mistura de diastereômeros 2-alil-6-((4-((R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona. Os diastereômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H, 20,0% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 18A**, 94 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 18B**, 85 mg). **Exemplo 18A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,62 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,78-4,55 (m, 2H), 3,47 (t, *J*=10,4 Hz, 2H), 3,31-2,93 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,36-2,11 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,05 (d, *J*=5,6 Hz, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 18B: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,91 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,72-5,62 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 3H), 2,32-2,11 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,07 (m, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta do álcool terciário foi atribuída ao **Exemplo 18A** e ao **Exemplo 18B**.

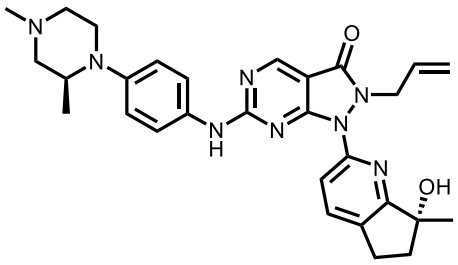
Exemplo 19A

2-alil-6-((4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 19B

2-alil-6-((4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

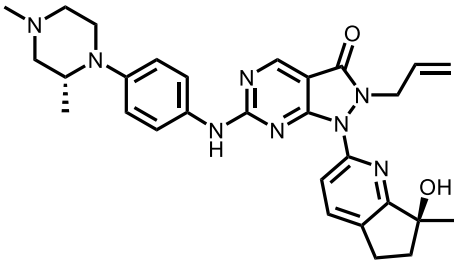


[0210] Os **Exemplos 19A** e **19B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 5** e

(S)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para produzir uma mistura de diastereômeros 2-alil-6-((4-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg). Os diastereômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H, 25,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 19A**, 158 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 19B**, 103 mg). **Exemplo 19A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,88 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (t, *J*= 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,97 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 19B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,88 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS (ESI) 527,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta do álcool terciário foi atribuída ao **Exemplo 19A** e ao **Exemplo 19B**.

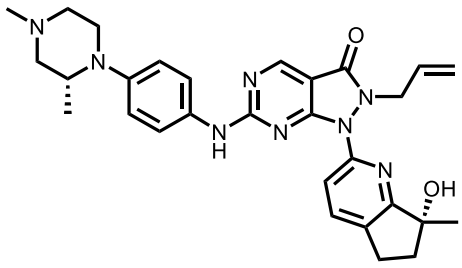
Exemplo 20A

2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((S)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 20B

2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-((R)-7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

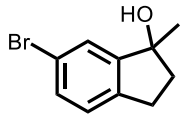


[0211] Os **Exemplos 20A** e **20B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 5** e (R)-4-(2,4-dimetilpiperazin-1-il)anilina para produzir uma mistura de diastereômeros 2-alil-6-((4-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg). Os diastereômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H, 20,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 20A**, 170 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 20B**, 170 mg). **Exemplo 20A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,88 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS (ESI) 527,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 20B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,1 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,88 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,65-4,57 (m,

1H), 3,87 (br s, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta do álcool terciário foi atribuída ao **Exemplo 20A** e ao **Exemplo 20B**.

Intermediário 25

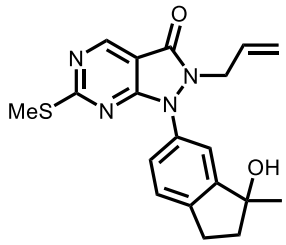
6-bromo-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol



[0212] Uma suspensão de $CeCl_3$ anidro (17,5 g, 71,08 mmol) em THF (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e resfriada até -78 °C. Adicionou-se 1,6 M MeLi em DEE (44 mL, 71,08 mmol) a -78 °C e a reação foi agitada durante 30 minutos. A esta foi adicionada uma solução de 6-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (10 g, 47,39 mmol) em THF (100 mL) a -78 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com solução aquosa de NH_4Cl (200 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 25** (6 g, 55%) como um óleo incolor. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H) 2,89-2,81 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,07 (t, *J*=4,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 3H).

Intermediário 26

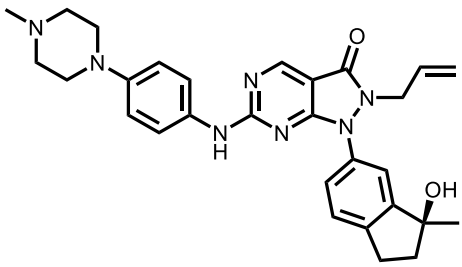
2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0213] O **Intermediário 26** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 25**. MS (ESI) 369,4 $[M+H]^+$.

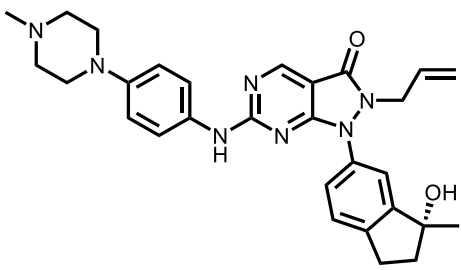
Exemplo 21A

(S)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 21B

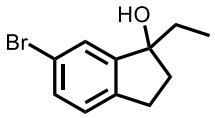
(R)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0214] Os **Exemplos 21A** e **21B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para o **Exemplo 2A** e o **Exemplo 2B** usando o **Intermediário 26** para produzir 2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (350 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak IG, 40,0% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 21A**, 70 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 21B**, 71 mg). **Exemplo 21A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,54 (br s, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,68-5,62 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,99-2,92 (m,1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H); MS (ESI) 512,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 21B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,54 (br s, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, *J*=8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,68-5,62 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,99-2,92 (m,1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H); MS (ESI) 512,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 21A** e ao **Exemplo 21B**.

Intermediário 27

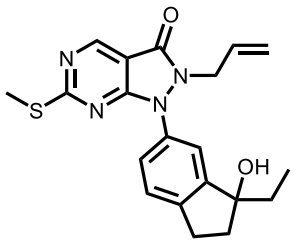
6-bromo-1-etil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol



[0215] A uma solução agitada de 6-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (5,0 g, 23,68 mmol) em tolueno (50 mL) foi adicionado, por gotejamento, EtMgBr (23,70 mL, 71,07 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi inativada com solução saturada aquosa de NH_4Cl (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 27** (4 g, 70%) como um líquido incolor. MS (ESI) 223,1 $[M+H-H_2O]^+$.

Intermediário 28

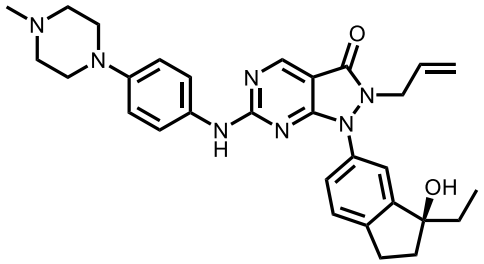
2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0216] O **Intermediário 28** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 27**. MS (ESI) 383,4 $[M+H]^+$.

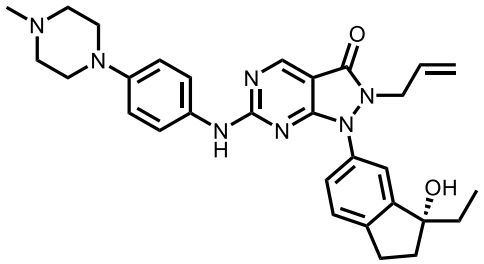
Exemplo 22A

(S)-2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 22B

(R)-2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

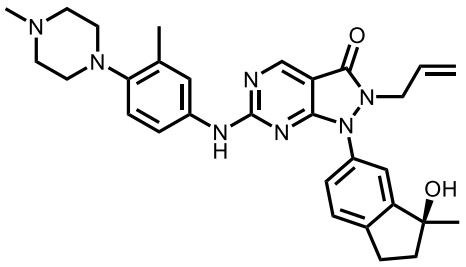


[0217] Os **Exemplos 22A** e **22B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 28** para produzir 2-alil-1-(3-etil-3-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (340 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak IG, 35,0% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 22A**, 102 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 22B**, 91 mg). **Exemplo 22A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,71-5,62 (m, 1H), 5,08 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,92 (d, *J*=17,2 Hz,

1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 4H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 4H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 526,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 22B**: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,38 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,85 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,67-5,63 (m, 1H), 5,09 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,92 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,23-4,22 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 4H), 2,21-2,16 (m, 4H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 0,86 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 526,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 22A** e ao **Exemplo 22B**.

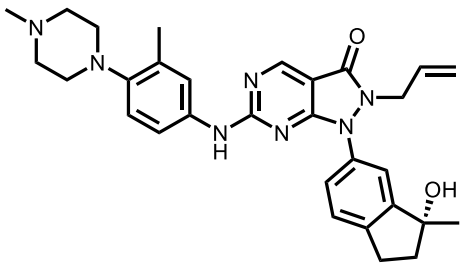
Exemplo 23A

(S)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 23B

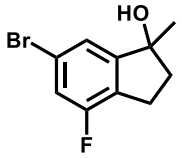
(R)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0218] Os **Exemplos 23A** e **24b** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 26** e 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para produzir 2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (635 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiral Pak AD-H, 40% (isopropilamina 0,5% em álcool isopropílico)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 23A**, 223 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 23B**, 223 mg). **Exemplo 23A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 5H), 6,93 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,25 (brs, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 5H), 2,45 (brs, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,42 (s, 3H); MS (ESI) 526,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 23B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 5H), 6,93 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,93 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,25 (brs, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 5H), 2,45 (brs, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,42 (s, 3H); MS (ESI) 526,7 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 23A** e ao **Exemplo 23B**.

Intermediário 29

6-bromo-4-fluoro-1-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol



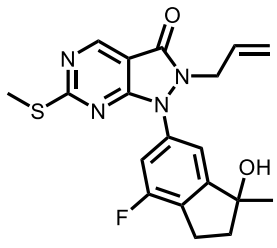
[0219] Etapa 1: 6-bromo-4-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona foi preparada de acordo com a publicação do documento WO n° 2005/095387. RMN-^{1}H (400

MHz, CDCl3-d_6) δ 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 3,10 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,75 (t, *J*=6,4 Hz, 2H).

[0220] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 6-bromo-4-fluoro-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (6 g, 26 mmol) em éter dietílico (60 mL) foi adicionado, por gotejamento, 3,0 M MeMgBr em DEE (87 mL, 262 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (150 mL), salmoura (150 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 10% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 6-bromo-4-fluoro-1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ol (3 g, 47%) como um óleo amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,28 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=10,0, 4,8 Hz, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

Intermediário 30

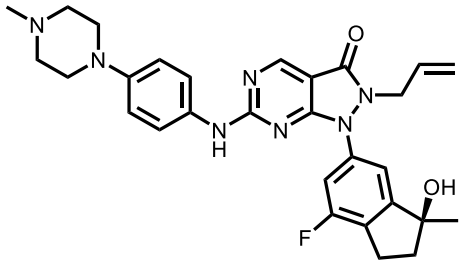
2-alil-1-(7-fluoro-3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0221] O **Intermediário 30** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 29**. MS (ESI) 387,3 $[M+H]^+$.

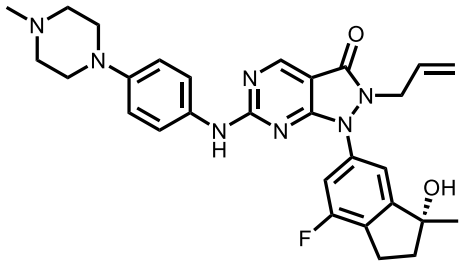
Exemplo 24A

(S)-2-alil-1-(7-fluoro-3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 24B

(R)-2-alil-1-(7-fluoro-3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

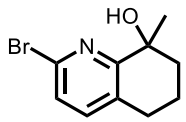


[0222] Os **Exemplos 24A** e **24B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 30** para produzir 2-alil-1-(7-fluoro-3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (165 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS (Chiral Pak AD-H, 30% (isopropilamina a 0,5% em IPA)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 24A**, 43 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 24B**, 47 mg). **Exemplo 24A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,55 (brs, 2H), 7,21 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 6,86 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,96 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,28 (brs, 2H)), 3,05-2,78

(m, 6H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,44 (s, 3H); MS (ESI) 530,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 24B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,55 (br s, 2H), 7,21 (d, *J*=9,6 Hz, 2H), 6,86 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 5,71-5,64 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,09 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,96 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H)), 3,05-2,78 (m, 6H), 2,50-2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,44 (s, 3H); MS (ESI) 530,3 $[M+H]^+$. $]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 24A** e ao **Exemplo 24B**.

Intermediário 31

2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-ol



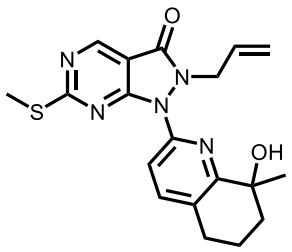
[0223] Etapa 1: A uma solução agitada de 2-cloro-6,7-di-hidroquinolin-8(5*H*)-ona (1,7 g, 9,39 mmol) em CH_3CN (30 mL) foi adicionado TMS-Br (2,86 g, 18,78 mmol) e a reação foi aquecida até 150 °C em micro-ondas CEM durante 20 minutos. Após a completeza por CCF, a reação foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com solução aquosa de $NaHCO_3$ (50 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 2-bromo-6,7-di-hidroquinolin-8(5H)-ona (1,2 g, 57%) como um óleo castanho. MS (ESI) 226,3 [M+H].

[0224] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 2-bromo-6,7-di-hidroquinolin-8(5H)-ona (1,20 g, 5,33 mmol) em DEE (30 mL) foi adicionado, por gotejamento, 3,0 M CH_3MgI em DEE, (8,88 mL, 26,65 mmol). A mistura foi deixada para aquecer naturalmente até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água (25 mL) e extraída

com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 31** (900 mg, 70%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 241,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 32

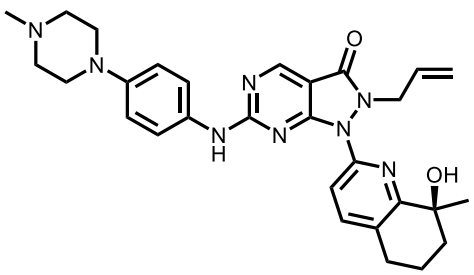
2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0225] O **Intermediário 32** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 31**. MS (ESI) 384,1 $[M+H]^+$.

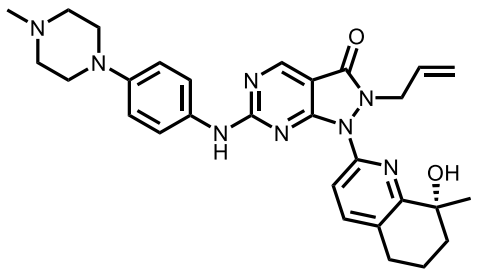
Exemplo 25A

(S)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 25B

(R)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

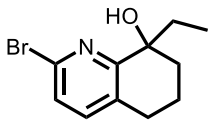


[0226] Os **Exemplos 25A** e **25B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 32** para produzir 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (450 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 45% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 25A**, 160 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 25B**, 165 mg). **Exemplo 25A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,65 (dd, *J*=16,0, 5,2 Hz, 1H), 3,14-3,07 (m, 4H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,82 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 25B**: um sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,66 (dd, *J*=15,6, 5,2 Hz, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,83-177 (m, 1H), 1,73-1,70

(m, 1H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 527,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 25A** e ao **Exemplo 25B**.

Intermediário 33

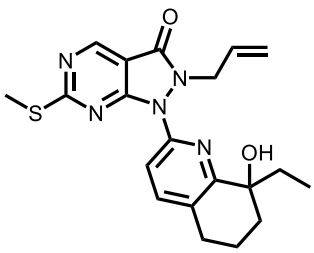
2-bromo-8-etil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-ol



[0227] A uma solução a 0 °C de 2-bromo-6,7-di-hidroquinolin-8(5*H*)-ona (2,00 g, 8,88 mmol) em éter dietílico (40 mL) foi adicionado, por gotejamento, 3,0 M EtMgBr em DEE (14,82 mL, 44,44 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi deixada para aquecer naturalmente até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água (50 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 10% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 33** (900 mg, 40%) como um óleo amarelo pálido. MS (ESI) 256,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 34

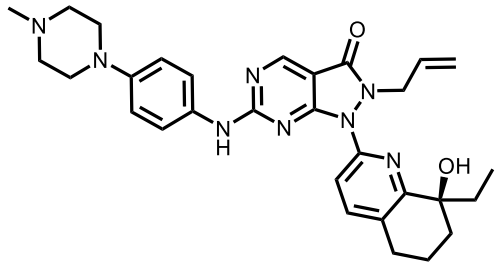
2-alil-1-(8-etil-8-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0228] O **Intermediário 34** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 33**. MS (ESI) 398,0 $[M+H]^+$.

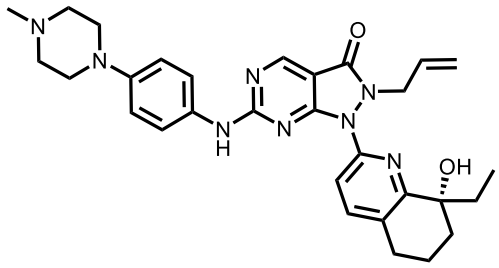
Exemplo 26A

(S)-2-alil-1-(8-etil-8-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 26B

(R)-2-alil-1-(8-etil-8-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

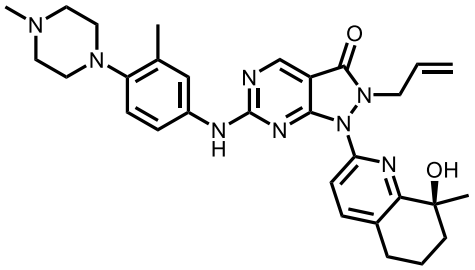


[0229] Os **Exemplos 26A** e **26B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 34** para produzir 2-alil-1-(8-etil-8-hidróxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (600 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 35% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 26A**, 160 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 26B**, 136 mg). **Exemplo 26A**:

sólido amarelo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,60-754 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (dd, *J*=16, 5,6 Hz, 1H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,49- 2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,71 (m, 6H), 0,78 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 541,3 **Exemplo 26B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,60-754 (m, 2H), 6,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (dd, *J*=16, 5,6 Hz, 1H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,85-2,67 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,71 (m, 6H), 0,78 (t, *J*=7,6 Hz, 3H). MS (ESI) 541,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 26A** e ao **Exemplo 26B**.

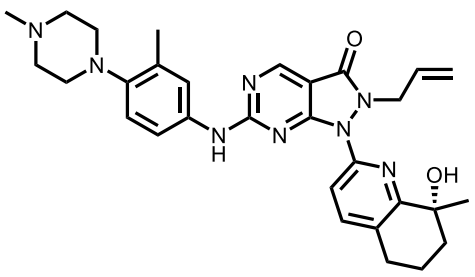
Exemplo 27A

(S)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 27B

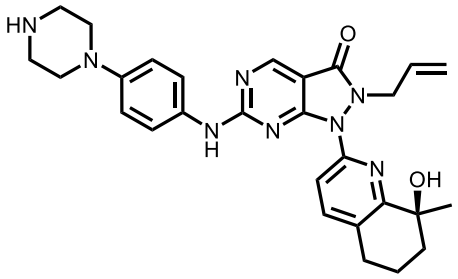
(R)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0230] Os **Exemplos 27A** e **27B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 32** e 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina para produzir 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (800 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, 50% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 27A**, 69 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 27B**, 68 mg). **Exemplo 27A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 6H), 2,52-2,48 (m, 4H) 2,47 (s, 6H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 541,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 27B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 3H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,89 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,84-4,80 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 6H), 2,52-2,48 (m, 4H), 2,25-2,24 (m, 6H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 541,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 27A** e ao **Exemplo 27B**.

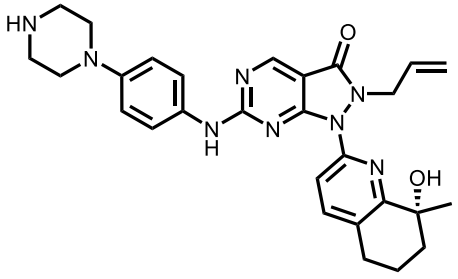
Exemplo 28A

(S)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 28B

(R)-2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



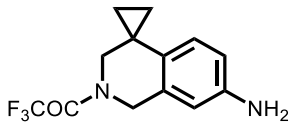
[0231] Etapa 1: 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona foi sintetizada usando um procedimento descrito para o **Exemplo 9A e o Exemplo 9B** usando o **Intermediário 32**. MS (ESI) 609,5 $[M+H]^+$.

[0232] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)fenil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3(2*H*)-ona (400 mg, 0,66 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado K_2CO_3 (272 mg, 1,97 mmol). O banho de gelo foi removido e a

reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O sólido resultante foi filtrado e submetido a secagem sob vácuo para produzir 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(piperazin-1-il)fenil)-amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3(2*H*)-ona *racêmica* (260 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-n, 40% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 28A**, 39 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 28B**, 33 mg). **Exemplo 28A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,56 (brs, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,69-5,62 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,84-4,80 (m, 2H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,00-2,99 (m, 4H), 2,83-2,76 (m, 6H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,83–1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 513,3 $[M+H]^+$. **Exemplo 28B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,09 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 6,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,71-5,621 (m, 1H), 4,98 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,84-4,81 (m, 2H), 4,67-4,62 (s, 1H), 3,01-2,99 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 6H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 513,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 28A** e ao **Exemplo 28B**.

Intermediário 35

1-(7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'H)-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona



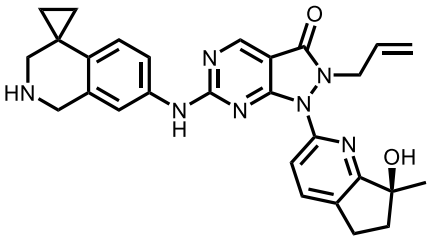
[0233] Etapa 1: 7'-nitro-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] foi preparada de acordo com a patente US n° 7507748.

[0234] Etapa 2: A uma solução agitada de 7'-nitro-2',3'-di-hidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] (2,5 g, 12,25 mmol) em DCM (40 mL) foram adicionados TEA (3,69 g, 36,75 mmol) e anidrido trifluoroacético (3,08 g, 14,70 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi diluída com DCM (100 mL), lavada com água (100 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO_2, 10% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 2,2,2-trifluoro-1-(7'-nitro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-il)etan-1-ona (1,7 g, 46%) como um óleo amarelo. RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (dd, *J*=20,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,13 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 5,04 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 3,74 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 1,24-1,15 (m, 4H).

[0235] Etapa 3: A uma solução agitada de 2,2,2-trifluoro-1-(7'-nitro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-2'(3'*H*)-il)etan-1-ona (1,7 g, 5,66 mmol) em EtOH (17 mL) foram adicionados $SnCl_2$ (6,44 g, 33,99 mmol) e NH_4Cl (1,81 g, 33,99 mmol). A reação foi aquecida a 80 °C durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (50 mL), a solução foi basificada para pH 8 usando solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o **Intermediário 35** (1,4 g, 91%) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI) 270,9 $[M+H]^+$.

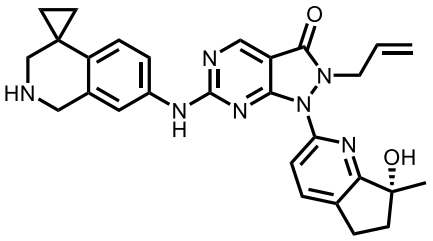
Exemplo 29A

(S)-2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 29B

(R)-2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



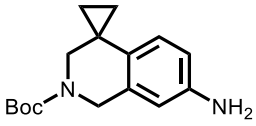
[0236] Etapa 1: 2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona foi preparada seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 5** e o **Intermediário 35**. MS (ESI) 592,4 $[M+H]^+$.

[0237] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-di-hidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-3-ona (135 mg, 0,23 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado K_2CO_3 (94 mg, 0,68 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água (10 mL) foi adicionada ao composto bruto e a mistura foi agitada durante 10 minutos. O precipitado foi filtrado e submetido a secagem sob vácuo para produzir 2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona *racêmica* (85 mg) como um sólido quase branco. Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak IA, 45% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 29A**, 30 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 29B**, 25 mg). **Exemplo 29A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,16 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (brs, 1H), 7,32 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J*=16,4 Hz, 6,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,13 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,88 (s, 2H), 0,77 (s, 2H). MS (ESI) 496,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 29B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) 10,16 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (brs, 1H), 7,32 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=18 Hz, 1H), 4,74 (d, *J*=14 Hz, 1H), 4,60 (dd, *J*=16 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,84-2,67 (m, 3H), 2,13 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H), 0,88 (s, 2H), 0,77 (s, 2H). MS (ESI) 496,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 29A** e ao **Exemplo 29B**.

Intermediário 36

7'-amino-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de ter-butila



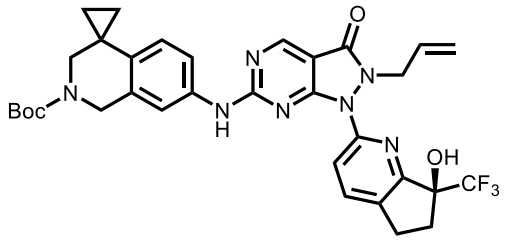
[0238] Etapa 1: A uma solução agitada de 7'-nitro-2',3'-di-hidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina] (3 g, 14,63 mmol) em 1,4-dioxano: H_2O (45 mL, 2:1) foi adicionado NaOH 1 N (15 mL) a 0 °C. Após 5 minutos, di-ter-butil dicarbonato (3,7 mL, 16,91 mmol) foi adicionado a 0 °C, e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi acidificada com $KHSO_4$ (pH: 2 a 3), então a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (25 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas. A mistura bruta resultante foi purificada por cromatografia em coluna (SiO_2, 20% EA/éter de petróleo) para produzir 7'-nitro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'*H*)-carboxilato de *ter*-butila (2,5 g, 56%) como um sólido amarelo pálido. MS (LCMS) 249,0 $[M-C_4H_{10}]^+$.

[0239] Etapa 2: A uma solução agitada de 7'-nitro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'*H*)-carboxilato de *ter*-butila (1,0 g, 3,28 mmol) em EtOH (50 mL) foi adicionado $SnCl_2$ (3,74 g, 19,67 mmol) seguido por NH_4Cl (1,04 g, 19,67 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi agitada a 70 °C durante 1 hora. Após a completeza por CL-EM, a reação bruta foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água (50 mL) e basificada com solução saturada de $NaHCO_3$ (pH: 8 a 9). A mistura foi filtrada através de uma camada de Celite, extraída com 30% MeOH:DCM (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas para

produzir o **Intermediário 36** (615 mg, 93%) como um sólido quase branco. MS (LCMS) 275,4 $[M+H]^+$.

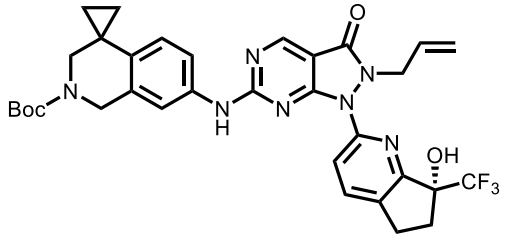
Intermediário 37A

(S)-7'-((2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de ter-butila



Intermediário 37B

(R)-7'-((2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'H)-carboxilato de ter-butila

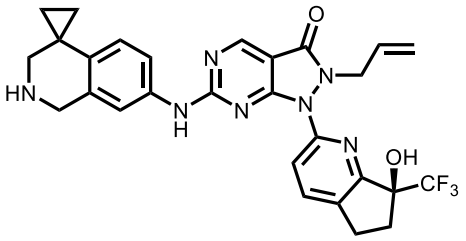


[0240] Os **Intermediários 37A** e **37B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 7 e o Intermediário 36** para produzir 7'-((2-alil-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]-piridina-2-il)-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)-1'*H*-espiro-[ciclopropano-1,4'-isoquinolina]-2'(3'*H*)-carboxilato de ter-butila racêmico (364 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia

CFS quiral (Chiralpak IC, metanol 35%) para produzir o Pico 1 (**Intermediário 37A**, 140 mg) e o Pico 2 (**Intermediário 37B**, 135 mg). **Intermediário 37A**: sólido amarelo; MS (ESI) 650,5 $[M+H]^+$. **Intermediário 37B**: sólido amarelo; MS (ESI) 650,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Intermediário 37A** e o **Intermediário 37B**.

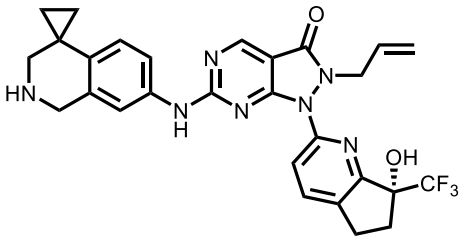
Exemplo 30A

(S)-2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(7-hidróxi-7-(trifluorometil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0241] A uma solução agitada de **Intermediário 37A** (140 mg, 0,22 mmol) em DCM (4 mL) foi adicionado HCl 2M em Et_2O (1 mL) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e triturada com éter dietílico para produzir o **Exemplo 30A** (60 mg, 50%) como um sal de HCl após secagem sob alto vácuo. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (brs, 1H), 9,39 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=15,4 Hz, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,33-2,23 (s, 1H), 1,09 (s, 4H); MS (ESI) 550,5 $[M+H]^+$.

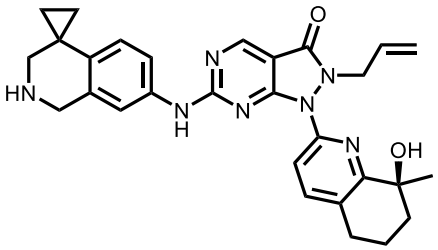
Exemplo 30B



[0242] O **Exemplo 30B** foi preparado de acordo com o procedimento para o **Exemplo 30A** como um sal de cloridrato. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (brs, 1H), 9,4 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=15,4 Hz, 1H), 4,81-4,77 (m, 2H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,26 (brs, 1H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,33-2,23 (s, 1H), 1,09 (s, 4H); MS (ESI) 550,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 30A** e ao **Exemplo 30B**.

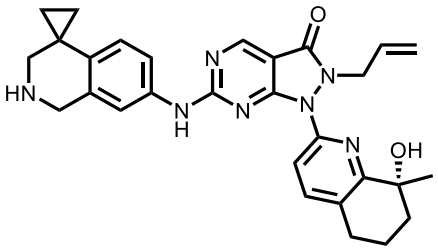
Exemplo 31A

(S)-2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 31B

(R)-2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



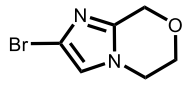
[0243] Etapa 1: 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (364 mg, 26%) foi preparada seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 32** e o **Intermediário 35**. MS (ESI) 606,4 $[M+H]^+$.

[0244] Etapa 2: A uma solução agitada de 2-alil-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((2'-(2,2,2-trifluoroacetil)-2',3'-di-hidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (400 mg, 0,66 mmol) em MeOH (12 mL) foi adicionado K_2CO_3 (183 mg, 1,32 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado. A mistura de reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com MeOH a 10% em DCM (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 2-alil-6-((2',3'-di-hidro-1'*H*-espiro[ciclopropano-1,4'-isoquinolin]-7'-il)amino)-1-(8-hidróxi-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-1,2-di-hidro-3*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-ona racêmica (310 mg) como um sólido amarelo pálido. Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H, (isopropilamina 0,5% em IPA)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 31A**, 120 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 31B**, 123 mg). **Exemplo 31A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,30 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 3H), 4,67-4,62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=6,0 Hz,1H), 3,92 (s, 2H), 2,86-2,66 (m,

4H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,88 (s, 2H), 0,78 (s, 2H); MS (ESI) 510,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 31B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,56 (br s, 1H), 7,30 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 4,89-4,80 (m, 3H), 4,67-4,62 (dd, *J*=16 Hz, *J*=5,6 Hz,1H), 3,92 (s, 2H), 2,86-2,74 (m, 4H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 0,88 (s, 2H), 0,78 (s, 2H); MS (ESI) 510,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 31A** e ao **Exemplo 31B**.

Intermediário 38

2-bromo-5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina



[0245] Etapa 1: 5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina foi sintetizada de acordo com um procedimento do documento WO n° 2016138821.

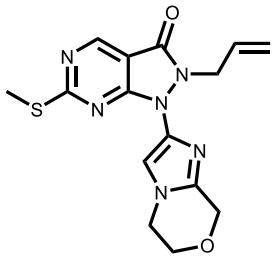
[0246] Etapa 2: A uma solução agitada de 5,6-di-hidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina (3 g, 24,16 mmol) em CH_3CN (30 mL) foi adicionada, em porções, NBS (9,04 g, 50,80 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada. A mistura bruta foi triturada com CCl_4 (5 x 30 mL), filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir 2,3-dibromo-5,6-di-hidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina (3 g, 44%) como um sólido branco. MS (ESI) 281,1 $[M+H]^+$.

[0247] Etapa 3: A uma solução agitada de 2,3-dibromo-5,6-di-hidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina (500 mg, 1,76 mmol) em THF seco foi adicionado, por gotejamento, 1,6 M *i*PrMgCl (1,65 mL, 2,85 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água (25 mL) e extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As camadas orgânicas

combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 3% MeOH/DCM) para produzir o **Intermediário 38** (280 mg, 77%) como um sólido quase branco. MS (ESI) *m/z* 203,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 39

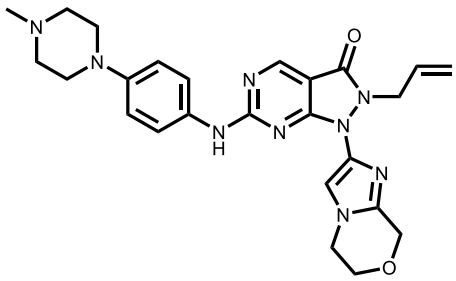
2-alil-1-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0248] O **Intermediário 39** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 38**. A mistura foi desgaseificada durante 20 minutos e então aquecida no forno de micro-ondas a 100 °C durante 2 horas. MS (ESI) 345,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 32

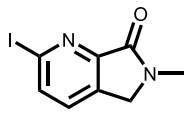
2-alil-1-(5,6-di-hidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0249] O **Exemplo 32** (5 mg) foi preparado seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 39**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 6,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,73-5,71 (m, 1H), 5,11 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 5,03 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,10-4,05 (m, 4H), 3,06 (t, *J*=4,4 Hz, 4H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,21 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 488,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 40

2-iodo-6-metil-5,6-di-hidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona



[0250] Etapa 1: A uma solução agitada de 6-cloro-3-metilpicolinato de metila (10 g, 54 mmol) em CH_3CN (50 mL) foi adicionado NaI (40 g, 270 mmol) seguido por TMS-Cl (36 mL, 270 mmol)) à temperatura ambiente. A reação foi refluxada durante 8 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado, o resíduo foi diluído com água (100 mL), e a solução foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 50% EtOAc/éter de petróleo) para produzir ácido 6-iodo-3-metilpicolínico (8 g, 57%) como um sólido quase branco. RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (br s, 1H), 7,72 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

[0251] Etapa 2: A uma solução agitada de ácido 6-iodo-3-metilpicolínico (8 g, 30 mmol) em MeOH (80 mL) foi adicionado, por gotejamento, H_2SO_4 (4,8 ml, 91 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada sob refluxo durante 12 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado, o resíduo foi diluído com água (100 mL). O pH foi ajustado para 9 usando

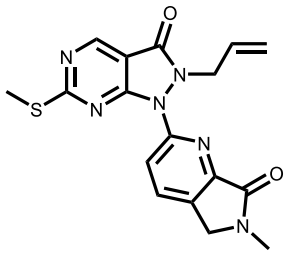
solução saturada de $NaHCO_3$ e a reação foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL), submetidos a secagem (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 6-iodo-3-metilpicolinato de metila (7 g, 83%) como um sólido amarelo pálido. MS (ESI) 278,3 $[M+H]^+$.

[0252] Etapa 3: A uma solução agitada de 6-iodo-3-metilpicolinato de metila (8,5 g, 30 mmol) em CCl_4 (100 mL), foram adicionadas NBS (7,1 g, 39 mmol) e AIBN (492 mg, 3 mmol). A reação foi aquecida a 65 °C durante 16 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado e o resíduo foi suspenso em água (100 mL). A mistura foi extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos combinados foram submetidos a secagem (Na_2SO_4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 15% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 3-(bromometil)-6-iodopicolinato de metila (4,31 g, 40%) como um líquido castanho. MS (ESI) 356,1 $[M+H]^+$.

[0253] Etapa 4: A uma solução agitada à temperatura ambiente de 3-(bromometil)-6-iodopicolinato de metila (3 g, 8,4 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada metilamina 2,0 M em THF (42 mL, 84 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água (30 mL). O precipitado resultante foi filtrado e submetido a secagem para produzir o **Intermediário 40** (1,3 g, 56%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 275,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 41

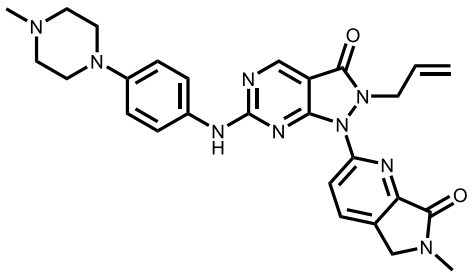
2-alil-1-(6-metil-7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0254] O **Intermediário 41** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 40**. A mistura foi desgaseificada durante 20 minutos e então foi aquecida no forno de micro-ondas a 100 °C durante 2 horas. MS (ESI) 369,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 33

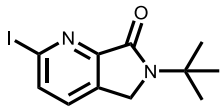
2-alil-1-(6-metil-7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0255] O **Exemplo 33** (150 mg) foi preparado seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 41**. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 5,00 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,11-3,09 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) 512,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 42

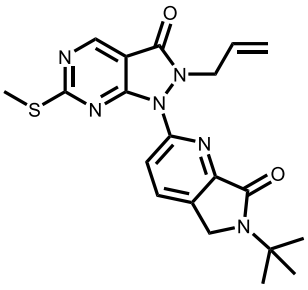
6-(terc-butil)-2-iodo-5,6-di-hidro-7H-pirrolo[3,4-b]piridin-7-ona



[0256] A uma solução agitada à temperatura ambiente de 3-(bromometil)-6-iodopicolinato de metila (500 mg, 1,4 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada *terc*-butilamina (256 mg, 3,50 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com água (30 mL). O precipitado sólido foi filtrado e submetido a secagem para produzir o **Intermediário 42** (220 mg, 49%) como um sólido quase branco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Intermediário 43

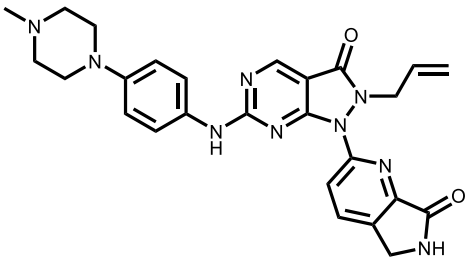
2-alil-1-(6-(terc-butil)-7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0257] O **Intermediário 43** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 42**. A mistura foi desgaseificada durante 20 minutos e então foi aquecida no forno de micro-ondas a 100 °C durante 2 horas. MS (ESI) 411,14 $[M+H]^+$.

Exemplo 34

2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1-(7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

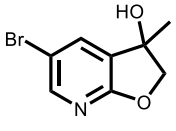


[0258] Etapa 1: 2-alil-1-(6-(terc-butil)-7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (150 mg) foi preparada seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 2A** e **2B** usando o **Intermediário 43**. MS (ESI) 554,0 $[M+H]^+$.

[0259] Etapa 2: A uma solução agitada de 2-alil-1-(6-(terc-butil)-7-oxo-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona (150 mg, 7,05 mmol) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (0,7 mL) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi neutralizada com $NaHCO_3$ e então foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (gradiente de H_2O/CH_3CN) para produzir o **Exemplo 34** (10 mg) como um sólido quase branco. RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,94 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,01 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,80 (d, *J*=18,0 Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,47-2,45 (m, 4H), 2,22 (s, 3H); MS (ESI) 498,2 $[M+H]^+$.

Intermediário 44

5-bromo-3-metil-2,3-di-hidrofuro[2,3-b]piridin-3-ol



[0260] Etapa 1: A uma solução agitada de 2-hidroxiacetato de etila (27,67 g, 266,14 mmol) em DME (200 mL) foi adicionado, por gotejamento, NaH 60% (8,744 g, 380,2 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada for 30 minutos. 5-bromo-2-cloronicotinato de etila (20 g, 76,04 mmol) foi adicionado e a reação foi refluxada durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em água (150 mL). A mistura foi ajustada para pH 4 usando ácido acético. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 80 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 5-bromo-3-oxo-2,3-di-hidrofuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etila (8,5 g, 30%) como um sólido quase branco.
MS (ESI) 285,9 $[M+H]^+$.

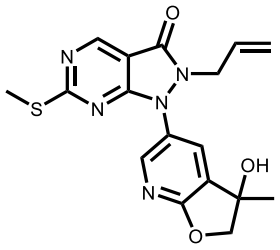
[0261] Etapa 2: Uma mistura de 5-bromo-3-oxo-2,3-di-hidrofuro[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etila (9 g, 31,57 mmol) e solução aquosa de H_2SO_4 a 50% (90 mL) foi aquecida até 60 °C e agitada durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a mistura de reação foi diluída com água gelada (200 mL) e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (150 mL), salmoura (200 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir 5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (4,5 g, 66%) como um sólido castanho pálido.
MS (ESI) 213,8 $[M+H]^+$.

[0262] Etapa 3: A uma solução agitada de 5-bromofuro[2,3-*b*]piridin-3(2*H*)-ona (4 g, 18,77 mmol) em éter dietílico (40 mL) foi adicionado CH_3MgI 3,0 M em DEE (31 mL, 93,85 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi inativada com solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50

mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 20% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 44** (2,0 g, 46%) como um sólido castanho. MS (ESI) 229,9 $[M+H]^+$.

Intermediário 45

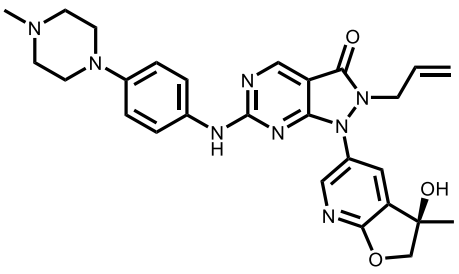
2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0263] O **Intermediário 45** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 44**. A mistura foi desgaseificada durante 20 minutos e então foi aquecida no forno de micro-ondas a 100 °C durante 6 horas. MS (ESI) 372,4 $[M+H]^+$.

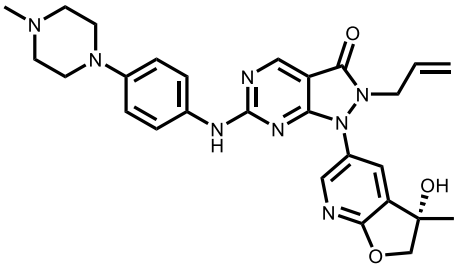
Exemplo 35A

2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 35B

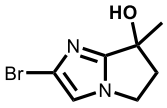
(S)-2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0264] Os **Exemplos 35A** e **35B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para o **Exemplo 2A** e o **Exemplo 2B** usando o **Intermediário 45** para produzir 2-alil-1-(3-hidróxi-3-metil-2,3-di-hidrofuro[2,3-b]piridin-5-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (150 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, (35,0% (isopropilamina 0,5% em IPA)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 35A**, 48 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 35B**, 46 mg). **Exemplo 35A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ10,30 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,84 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,73-5,64 (m, 1H), 5,11 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,23 (br s, 2H), 3,09-3,01 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); MS (ESI) 515,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 35B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,74-5,65 (m, 1H), 5,11 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,97 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,23 (br s, 2H), 3,09-3,01 (m, 4H), 2,47-2,39 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); MS (ESI) 515,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 35A** e ao **Exemplo 35B**.

Intermediário 46

2-bromo-7-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-ol



[0265] Etapa 1: 5,6-di-hidro-7H-pirrolo[1,2-a]imidazol-7-ona foi preparada de acordo com a publicação US n° 2012/0214762.

[0266] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 5,6-di-hidro-7*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ona (15 g, 123,0 mmol) em THF (150 mL) foi adicionado, por gotejamento, MeMgBr 3M (49 mL, 147,0 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com solução saturada de NH_4Cl a 0 °C. A mistura foi extraída com 10% MeOH/DCM (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 3% MeOH/DCM) para produzir 7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (5,1 g, 30%) como um sólido amarelo. MS (ESI) 139,1 $[M+H]^+$.

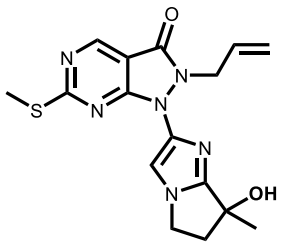
[0267] Etapa 3: A uma solução a 0 °C de 7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (14 g, 0,101 mol) em DCM (140 mL) foram adicionados, em porções, $NaHCO_3$ (0,111 mmol) e NBS (37,7 g, 0,212 mol) durante 10 minutos. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 3% MeOH/DCM) para produzir 2,3-dibromo-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (7 g, 23%) como sólido amarelo. MS (ESI) 296,8 $[M+H]^+$.

[0268] Etapa 4: A uma solução a 0 °C de 2,3-dibromo-7-metil-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-7-ol (7 g, 23,7 mmol) em THF (70 mL) foi adicionado,

por gotejamento, *i*-PrMgCl 1,3 M em THF (29 mL, 37,9 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com solução saturada de NH_4Cl (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 3% MeOH/DCM) para produzir o **Intermediário 46** (3,5 g, 68%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 217,3 $[M+H]^+$.

Intermediário 47

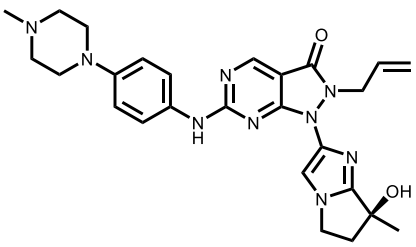
2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0269] O **Intermediário 47** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 46.** MS (ESI) 359,1 $[M+H]^+$.

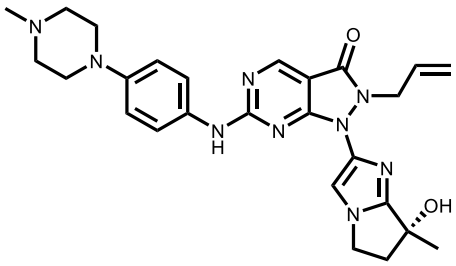
Exemplo 36A

(S)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 36B

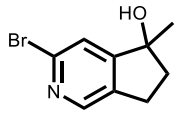
(R)-2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0270] Os **Exemplos 36A** e **36B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para o **Exemplo 2A** e o **Exemplo 2B** usando o **Intermediário 47** para produzir 2-alil-1-(7-hidróxi-7-metil-6,7-di-hidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (250 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak OJ-H, 10,0% (DEA a 0,5% em Etanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 36A**, 53 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 36B**, 66 mg). **Exemplo 36A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (br s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,50 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,10 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H) 3,05 (s, 4H), 2,44 (s, 1H) 2,43 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,49 (s, 3H); MS (ESI) 502,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 36B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (br s, 1H), 8,77 (s, 2H), 7,50 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 5,75-5,68 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,10 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,46 (s, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,50 (s, 3H); MS (ESI) 502,3 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 36A** e ao **Exemplo 36B**.

Intermediário 48

3-bromo-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ol



[0271] Etapa 1: 3-amino-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona foi preparada de acordo com Sakairi, M., Arzneimittel Forschung, 62(11), 537-544; 2012.

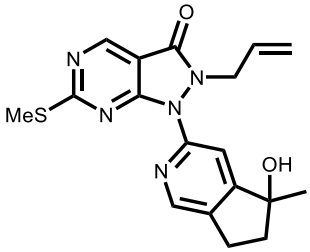
[0272] Etapa 2: A uma solução a 0 °C de 3-amino-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-5-ona (200 mg, 1,34 mmol) em dibrometano (2 mL) foi adicionado, em porções, $CuBr_2$ (0,149 g, 0,668 mmol). Nitrito de isoamila (0,179 g, 1,49 mmol) foi então adicionado por gotejamento. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A reação foi inativada com água (50 mL), basificada com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com DCM (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir 3-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-5-ona (60 mg, 21%) como um sólido castanho. MS (ESI) 212,3 $[M+H]^+$.

[0273] Etapa 3: A uma solução a 0 °C de 3-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-5-ona (50 mg, 0,23 mmol.) em Et_2O (2 mL) foi adicionado MeMgBr 3,0 M em Et_2O (0,4 mL, 1,15 mmol.). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi derramada em água gelada (15 mL) e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia

flash (SiO_2, 30% EtOAc/éter de petróleo) para produzir o **Intermediário 48** (15 mg, 28%) como um sólido castanho. MS (ESI) 228,4 $[M+H]^+$.

Intermediário 49

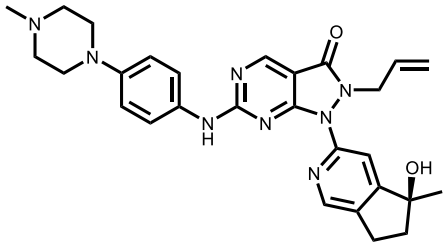
2-alil-1-(5-hidróxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0274] O **Intermediário 49** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 48**. MS (ESI) 370,4 $[M+H]^+$.

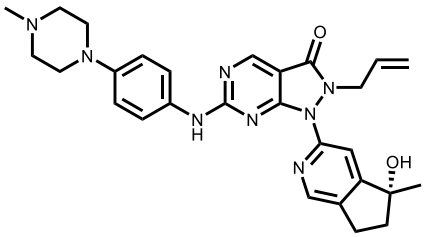
Exemplo 37A

(S)-2-alil-1-(5-hidróxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 37B

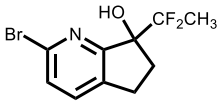
(R)-2-alil-1-(5-hidróxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0275] Os **Exemplos 37A** e **37B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para o **Exemplos 9A** e o **Exemplo 9B** usando o **Intermediário 49** para produzir 2-alil-1-(5-hidróxi-5-metil-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-6-((4-(4-metilpiperazin -1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (25 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak AD-H 20,0% (DEA a 0,5% em metanol)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 37A**, 10 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 37B**, 10 mg). **Exemplo 37A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (s, 1H),7,75 (br s, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,70-5,61 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,02 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,65-4,45 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 4H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (ESI) 513,4 $[M+H]^+$. **Exemplo 37B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,58 (br s, 2H), 6,93 (d, *J*=12,4 Hz, 2H), 5,70-5,61 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,02 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,65-4,45 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 3,04-2,81 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 3H); MS (ESI) 513,7 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 37A** e ao **Exemplo 37B**.

Intermediário 50

2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol



[0276] Etapa 1: A uma solução agitada de 2-bromo-5,6-di-hidro-7*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ona (5 g, 23,58 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado, por gotejamento, *i*PrMgCl 0,5 M em THF (70,7 mL, 35,37 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza, a reação foi resfriada até 0 °C e inativada com solução saturada de NH_4Cl (100 mL) e extraída com EtOAc (2 x 200 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (200 mL), submetidos a secagem (Na_2SO_4) e evaporados até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 15% EtOAc/hexanos) para produzir 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (1,7 g, 28%) como líquido amarelo. MS (ESI) 254,1 $[M+H]^+$.

[0277] Etapa 2: A uma solução agitada de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ol (2,5 g, 9,82 mmol) em THF (25 mL) foi adicionado NaH 60% (590 mg, 14,76 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 30 minutos. e anidrido acético (1,39 mL, 14,76 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0 °C. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a completeza por CCF, a reação foi inativada com água gelada e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (100 mL), salmoura (100 mL), submetidos a secagem (Na_2SO_4) e evaporados até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (alumina neutra, 10% EtOAc/éter de petróleo) para produzir acetato de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ila (1,7 g, 58%) como líquido amarelo. MS (ESI) 296,0 $[M+H]^+$.

[0278] Etapa 3: Gás ozônio foi purgado através de uma solução agitada de acetato de 2-bromo-7-(prop-1-en-2-il)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-7-ila (3,4 g, 11,5 mmol) em MeOH (40 mL) a -78 °C durante 30 minutos. Após a

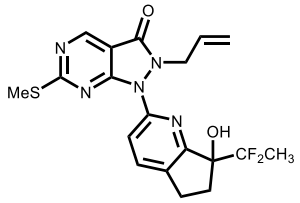
completeza por CCF, a reação foi inativada com 1 mL de sulfeto de dimetila a -78 °C e agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e diluída com água (100 mL) e EtOAc (200 mL). A camada orgânica foi separada, submetida a secagem (Na_2SO_{-4}) e evaporada sob pressão reduzida para produzir acetato de 7-acetil-2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ila (2,1 g, 61%) como sólido branco. MS (ESI) *m/z* 298,1 [M+H].

[0279] Etapa 4: Em um tubo vedado, ao acetato de 7-acetil-2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ila (800 mg, 2,69 mmol) foi adicionado DAST (8,9 mL, 67,34 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. Após a completeza, a mistura de reação foi adicionada por gotejamento a gelo triturado e extraída com EtOAc (2 x 100 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (2 x 50 mL), submetida a secagem (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (SiO_2, 10% EtOAc/hexanos) para produzir acetato de 2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta-[*b*]piridin-7-ila (85 mg, 10%) como óleo castanho. MS (ESI) 320,1 $[M+H]^+$.

[0280] Etapa 5: A uma solução agitada de acetato de 2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-di-hidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridin-7-ila produzido (300 mg, 0,937 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado K_2CO_3 (259 mg, 1,88 mmol) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após a completeza por CCF, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 50 mL), submetidas a secagem (Na_2SO_4) e evaporadas sob pressão reduzida para produzir (2-bromo-7-(1,1-difluoroetil)-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (230 mg, 0,83 mmol, 88%) como líquido castanho. MS (ESI) 278,0 $[M+H]^+$.

Intermediário 51

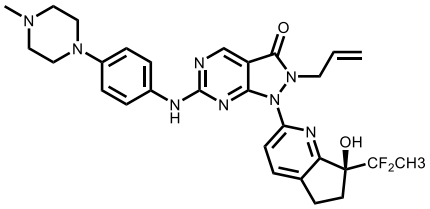
2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-(metiltio)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0281] O **Intermediário 51** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 50**. MS (ESI) 420,2 $[M+H]^+$.

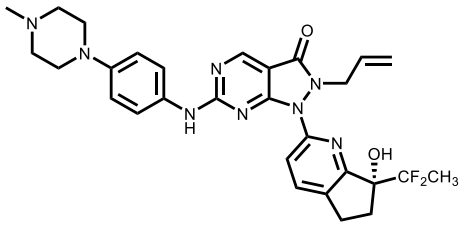
Exemplo 38A

(S)-2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 38B

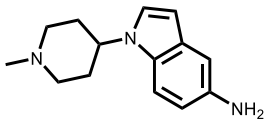
(R)-2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0282] Os **Exemplos 38A** e **38B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 51** para produzir 2-alil-1-(7-(1,1-difluoroetil)-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (105 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 38A**, 10 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 38B**, 20 mg). **Exemplo 38A**: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,03 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,81 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,6-5,62 (m, 1H), 4,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,09 (s, 5H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,98-2,89 (m,1H), 2,50-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,92 (t, *J*=19,6 Hz, 3H); MS (ESI) 563,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 38B**: RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,03 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,81 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,66-5,64 (m, 1H), 5,00-4,97 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 5H), 2,89-2,88 (m,1H), 2,57-2,50 (m, 5H), 2,22 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H) 1,92 (t, *J*=19,6 Hz, 3H); MS (ESI) 563,5 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 38A** e ao **Exemplo 38B**.

Intermediário 52

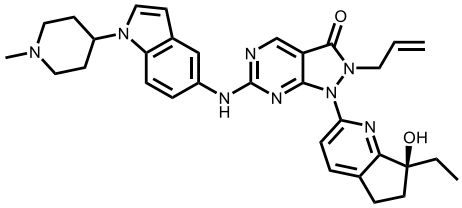
1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-amina



[0283] O **Intermediário 52** foi preparado seguindo um procedimento descrito na patente EP n° 2141163. MS (ESI) 230,6 $[M+H]^+$.

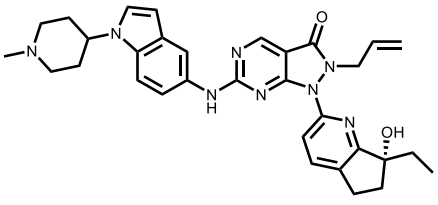
Exemplo 39A

(S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 39B

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

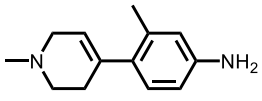


[0284] Os **Exemplos 39A** e **39B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 17** e o **Intermediário 52** para produzir 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-indol-5-il)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (240 mg). Os enantiômeros

foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 39A**, 69 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 39B**, 67 mg). **Exemplo 39A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 5,73-5,63 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=16,4 Hz, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,73-1,68 (m, 1H), 0,87 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); MS (ESI) 565,5 $[M+H]^+$. **Exemplo 39B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 6,43 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 4,83-4,70 (m, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 3,00-2,89 (m, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 6H), 2,03-1,86 (m, 6H), 1,73-1,68 (m, 1H), 0,87 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); MS (ESI) 565,4 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 39A** e ao **Exemplo 39B**.

Intermediário 53

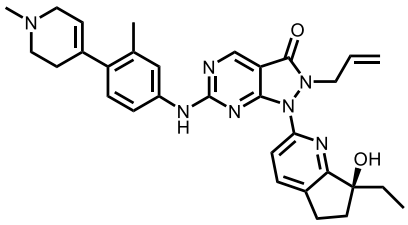
3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)anilina



[0285] O **Intermediário 53** foi preparado seguindo um procedimento análogo descrito na publicação do documento WO n° 2014/134308. MS (ESI) 203,4 $[M+H]^+$.

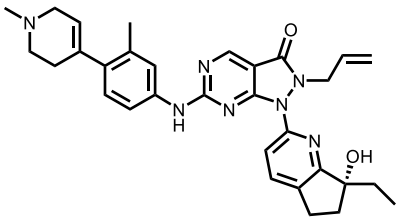
Exemplo 40A

S)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



Exemplo 40B

(R)-2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona

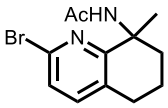


[0286] Os **Exemplos 40A** e **40B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 17** e **Intermediário 53** para produzir 2-alil-1-(7-etil-7-hidróxi-6,7-di-hidro-5H-ciclopenta[b]piridin-2-il)-6-((3-metil-4-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona racêmica (217 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiral Pak AD-H, (30,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 40A**, 35 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 40B**, 33 mg). **Exemplo 40A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Hz, 1H),

7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,65 (brs, 1H), 7,45 (dd, *J*=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (d, *J*= 10 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 9H), 2,01-1,69 (m, 3H), 0,86 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 538,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 40B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (br s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,65 (brs, 1H), 7,45 (dd, *J*= 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (d, *J*=10 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 2,97-2,95 (m, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 9H), 2,01-1,69 (m, 3H), 0,86 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); MS (ESI) 538,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 40A** e ao **Exemplo 40B**.

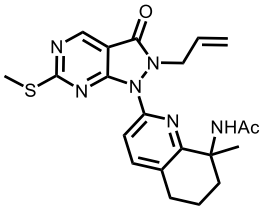
Intermediário 54

N-(2-bromo-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-il)acetamida



[0287] A uma solução agitada de **Intermediário 31** (250 mg, 1,037 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi adicionado ácido clorossulfônico (0,2 mL) à temperatura ambiente e a solução foi agitada durante 2 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, diluída em água (10 mL), extraída com EtOAc (2 x 10 mL), submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A reação acima foi repetida em escala de 3 x 250 mg. Os resíduos combinados foram purificados por cromatografia flash (SiO_2, 40% EtOAc/éter de petróleo) para produzir para produzir o **Intermediário 54** (480 mg, 41%) como um sólido quase branco. MS (ESI) 283,1 $[M+1]^+$.

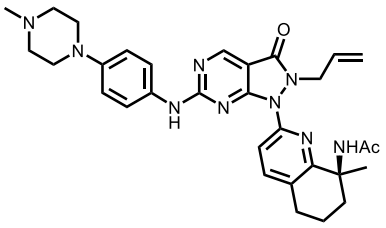
Intermediário 55



[0288] O **Intermediário 55** foi preparado seguindo um procedimento descrito para o **Intermediário 3** usando o **Intermediário 1** e o **Intermediário 54**. MS (ESI) 425,1 $[M+H]^+$.

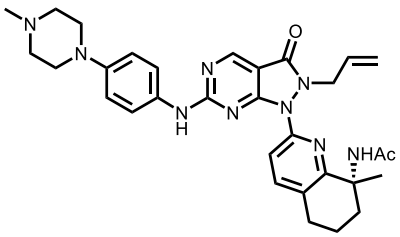
Exemplo 41A

(S)-N-(2-(2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-il)acetamida



Exemplo 41B

(R)-N-(2-(2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-il)acetamida

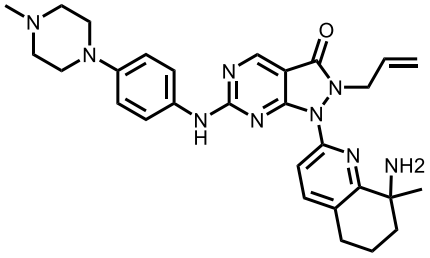


[0289] Os **Exemplos 41A** e **41B** foram preparados seguindo um procedimento descrito para os **Exemplos 9A** e **9B** usando o **Intermediário 17** e

o **Intermediário 55** para produzir N-(2-(2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-8-il)acetamida racêmica (220 mg). Os enantiômeros foram separados por cromatografia CFS quiral (Chiralpak IC, (40,0% (DEA a 0,5% em MeOH)) para produzir o Pico 1 (**Exemplo 41A**, 70 mg) e o Pico 2 (**Exemplo 41B**, 50 mg). **Exemplo 41A**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 6,96 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=10,0 Hz, 1H), 4,87 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 4H), 2,93-2,76 (m, 6H), 2,68-2,58 (m, 4H), 1,86-1,68 (m, 6H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI) 568,2 $[M+H]^+$. **Exemplo 41B**: sólido amarelo; RMN-^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,97 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 4,87 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,10 (s, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,40 (s, 3H); MS (ESI) 568,2 $[M+H]^+$. A estereoquímica absoluta foi arbitrariamente atribuída ao **Exemplo 41A** e ao **Exemplo 41B**.

Exemplo 42

2-alil-1-(8-amino-8-metil-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-2-il)-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1,2-di-hidro-3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-ona



[0290] A uma solução agitada de *N*-(2-(2-alil-6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)-8-metil-5,6,7,8-

tetra-hidroquinolin-8-il)acetamida (500 mg, 0,881 mmol) em um tubo de pressão foram adicionados 1,4-dioxano (10 mL) e HCl 6M (10 mL). A reação foi aquecida a 100 °C durante 16 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e o pH foi ajustado para 8 com NaOH 1M. A mistura foi extraída com 10% MeOH/DCM (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia HPLC (C18, água/CH_3CN) para produzir o **Exemplo 42** (90 mg, 19%) como um sólido amarelo pálido. RMN-^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 3H), 6,92 (d, *J*=9,3 Hz, 2H), 5,76-5,60 (m, 1H), 5,00 (d, *J*=10,2 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=17,1 Hz, 1H), 4,74-4,60 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,75 (m, 6H), 1,35 (s, 3H); MS (ESI) 526,2 $[M+H]^+$.

Procedimento A

Ensaio de ligação de WEE1

[0291] A quinase WEE1 foi determinada pelo uso do ensaio de Transferência de Energia de Ressonância por Fluorescência (FRET). Em placas de 384 poços, quinase WEE1 (concentração final de 2 nM) foi misturada com o traçador marcado AlexaFluor 178 (concentração final de 50 nM, $2K_d$ = 24 nM), anticorpo Eu-anti-GST (concentração final de 2 nM) e então inibidor (0,003 a 10 micromolar) em um volume final de 16 µL de tampão quinase (50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EGTA). A placa foi agitada durante 30 segundos, incubada durante 60 minutos à temperatura ambiente, e os resultados registrados no leitor de placa de fluorescência. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Procedimento B

Ensaio de proliferação celular H23

[0292] Células H23[ATCC (CRL-5800™)] foram cultivadas e mantidas em meio RPMI-1640 com 10% de FBS e 1% de penicilina-estreptomicina. As células foram tratadas com compostos diluídos em DMSO e diluições em série com um fator de diluição de 5x, 9 pontos. As placas foram colocadas para incubar durante 4 dias a 37 °C, 5% de CO_2. Antes de serem reveladas pela adição de 100 µL de reagente CellTiter-Glo (Promega) à placa de ensaio, as placas foram agitadas brevemente durante 2 minutos e deixadas incubar à temperatura ambiente durante 10 minutos. As placas são lidas com um leitor de placas M5e de acordo com o protocolo CellTiter Glo. O software GraphPad Prism foi usado para obter os valores de CI_{50}. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados celulares e enzimáticos de WEE1

Exemplo n°	**Atividade enzimática de WEE1 (nM)**	**H23 (nM)**
AZD1775	A	B
1A	A	C
1B	A	
2A	A	C
2B	A	B
3A	A	C
3B	A	B
4A	A	C
4B	A	C
5A	--	C
5B	--	B
6A	--	C
6B	--	B
7	A	C
8	A	B

Exemplo n°	Atividade enzimática de WEE1 (nM)	H23 (nM)
9A	A	B
9B	A	B
10A	A	B
10B	A	B
11A	A	C
11B	A	B
12A	A	B
12B	A	A
13A	--	B
13B	--	A
14	--	B
15A	A	C
15B	A	B
16A	--	B
16B	A	B
17A	--	B
17B	--	B
18A	--	B
18B	--	B
19A	--	C
19B	--	B
20A	--	C
20B	--	B
21A	A	C
21B	A	B
22A	B	C
22B	A	B
23A	--	B
23B	--	A
24A	--	B
24B	--	B

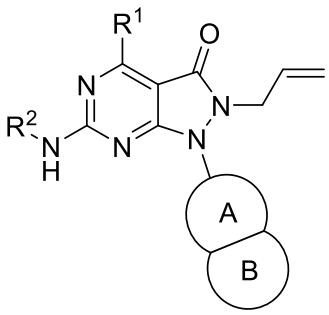
Exemplo n°	Atividade enzimática de WEE1 (nM)	H23 (nM)
25A	A	B
25B	A	B
26A	A	C
26B	A	A
27A	A	B
27B	A	B
28A	--	B
28B	--	B
30A	A	B
30B	A	B
31A	--	A
31B	--	A
32	B	C
33	B	C
34	A	--
35A	B	C
35B	B	C
36A	B	C
36B	C	C
37A	--	C
37B	--	C
38A	--	C
38B	--	B
39A	--	B
39B	--	B
40A	--	B
440B	--	A
41A	--	C
41B	--	C

Para CI_{50} enzimática de WEE1: A = uma única CI_{50} ≤10 nM; B = uma única CI_{50} ≥10 nM e ≤ 100 nM; C = uma única CI_{50} ≥100 nM. Para CI_{50} de H23 CTG: A = uma única CI_{50} ≤100 nM; B = uma única CI_{50} ≥100 nM e ≤ 1000 nM; C = uma única CI_{50} ≥1000 nM.

[0293] Além disso, embora o anteriormente mencionado tenha sido descrito em alguns detalhes por meio de ilustrações e exemplos para propósitos de clareza e entendimento, será compreendido pelos versados na técnica que várias modificações podem ser feitas sem se desviar do caráter da presente descrição. Portanto, deve-se compreender claramente que as formas aqui reveladas são apenas ilustrativas e não se destinam a limitar o escopo da presente descrição, mas também a abranger todas as modificações e alternativas que vêm com o verdadeiro escopo e espírito da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ter a estrutura:



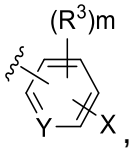
(I)

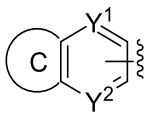
em que:

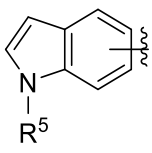
R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída;

O Anel A é selecionado do grupo que consiste em uma fenila substituída ou não substituída e uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída;

O Anel B é selecionado do grupo que consiste em uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em 

, 

e 

;

m é 0, 1, 2 ou 3;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em halogênio e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída;

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída, uma –NH-$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma amina dissubstituída, um amino, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma alcoxila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma cicloalcoxila C_3-C_6 substituída ou não substituída, uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída, um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma C-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carboxila substituída ou não substituída, uma O-carbamila substituída ou não substituída e uma N-carbamila substituída ou não substituída;

Y é CH ou N;

Y^1 é CR^{4A} ou N;

Y^2 é CR^{4B} ou N;

O Anel C é selecionado do grupo que consiste em uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída, uma heteroarila monocíclica de 5 a 10 membros substituída ou não substituída, uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída, uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída e uma heterociclila bicíclica de 7 a 10 membros substituída ou não substituída;

R^{4A} e R^{4B} são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio e uma alquila C_{1-4} não substituída; e

R^5 é uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser uma alquila C_1-C_6 não substituída.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por R^1 ser uma metila não substituída.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser uma alquila C_1-C_6 substituída.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 4, caracterizado por R^1 ser uma haloalquila C_1-C_6 não substituída.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 4 a 5, caracterizado por R^1 ser $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$ ou $–CH_2CF_3$.

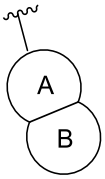
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser hidrogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser halogênio.

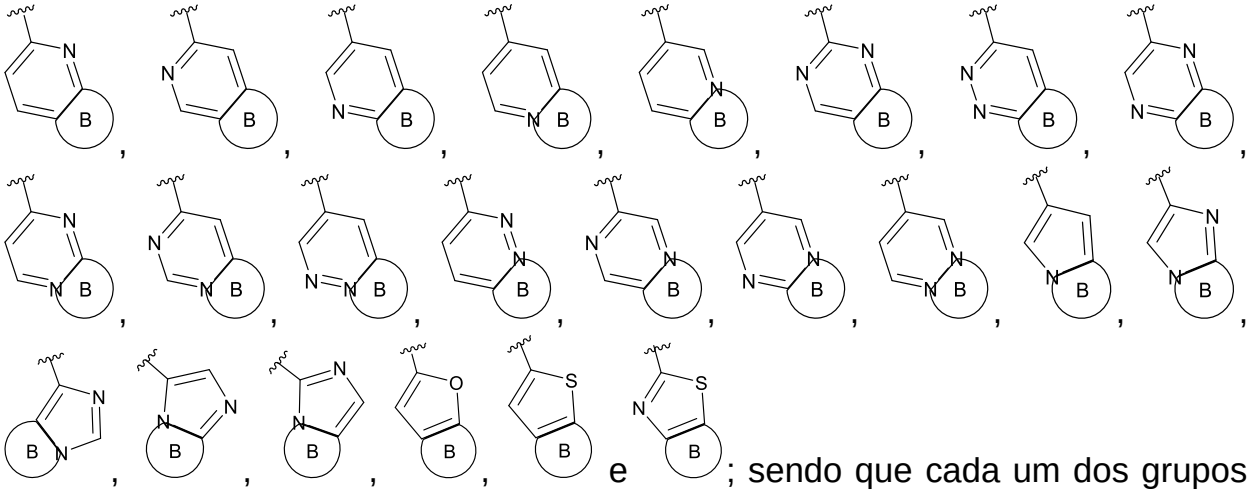
9. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 8, caracterizado por R^1 ser fluoro.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por o Anel A ser uma heteroarila monocíclica de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado por o Anel A ser selecionado do grupo que consiste em um pirrol substituído ou não substituído, um furano substituído ou não substituído, um tiofeno substituído ou não substituído, um imidazol substituído ou não substituído, um pirazol substituído ou não substituído, um oxazol substituído ou não substituído, um tiazol substituído ou não substituído, uma piridina substituída ou não substituída, uma pirazina substituída ou não substituída, uma pirimidina substituída ou não substituída e uma piridazina substituída ou não substituída.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por 

ser selecionado do grupo que consiste em:



; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por o Anel A ser não substituído.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por o Anel A ser substituído.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por o Anel A ser uma fenila substituída.

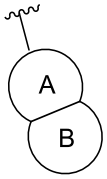
16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por o Anel A ser uma fenila não substituída.

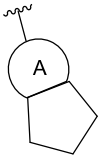
17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado por o Anel B ser uma carbociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída.

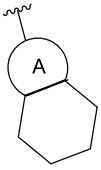
18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizado por o Anel B ser uma carbociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída.

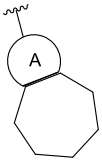
19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por o Anel B ser uma carbociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado por o Anel B ser uma carbociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado por 

ser selecionado do grupo que consiste em: 

, 

e 

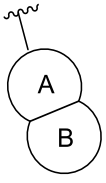
; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado por o Anel B ser uma heterociclila monocíclica de 5 a 7 membros substituída ou não substituída.

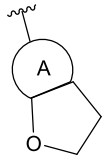
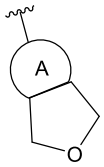
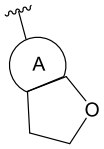
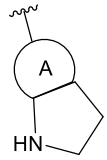
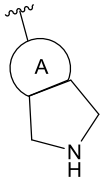
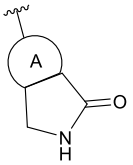
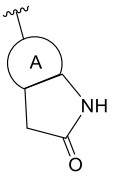
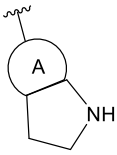
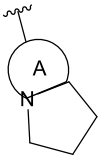
23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou 22, caracterizado por o Anel B ser uma heterociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou 22, caracterizado por o Anel B ser uma heterociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída.

25. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou 22, caracterizado por o Anel B ser uma heterociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou 22 a 25, caracterizado por 

ser selecionado do grupo que consiste

em: , , , , , , , ,  e ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

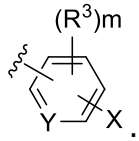
27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado por o Anel B ser substituído.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizado por o Anel B ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidroxila, amino, um amido N-ligado não substituído, uma haloalquila C_1-C_6 não substituída e uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizado por o Anel B ser substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em fluoro, hidroxila, amino, uma –NHC(O)-alquila C_1-C_6 não substituída, uma haloalquila C_1-C_6 não substituída e uma alquila C_1-C_6 não substituída.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizado por o Anel B ser substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em fluoro, hidroxila, amino,–CF_3, –CF_2CH_3, –CHF_2, uma metila não substituída, uma etila não substituída e -$NH(O)CH_3$.

31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado por o Anel B ser não substituído.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado por R^2 ser 

.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado por Y ser CH.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizado por Y ser N.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma heterociclila monocíclica de 4 a 6 membros substituída ou não substituída.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste uma azetidina substituída ou não substituída, um oxetano substituído ou não substituído, uma diazetidina substituída ou não substituída, um azaoxetano substituído ou não substituído, uma pirrolidina substituída ou não substituída, um tetra-hidrofurano substituído ou não substituído, uma imidazolina substituída ou não substituída, uma pirazolidina substituída ou não substituída, uma piperidina substituída ou não substituída, um tetra-hidropirano substituído ou não substituído, uma piperazina substituída ou não substituída, um morfolina substituída ou não substituída e um dioxano substituído ou não substituído.

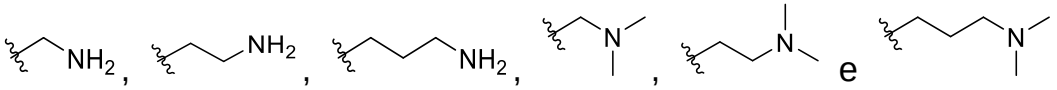
37. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, caracterizado por X ser substituído.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, caracterizado por X ser substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, uma alquila C_1-C_6 substituída ou não substituída, uma amina monossubstituída, uma

amina dissubstituída, um amino, uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída e uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, caracterizado por X ser substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em flúor, uma alquila C_1-C_6 não substituída, uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída, uma amina(alquila C_1-C_6) não substituída e uma (alquila C_1-C_6)acila não substituída.

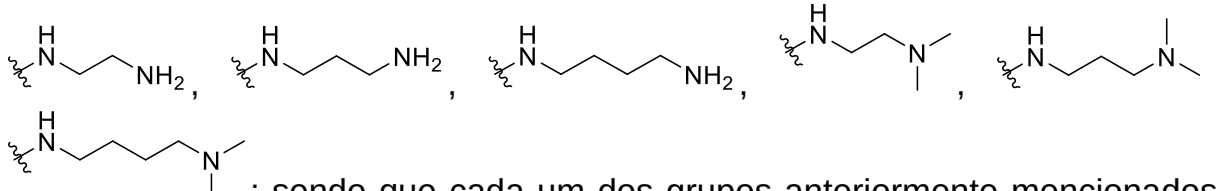
40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma amina(alquila C_1-C_6) substituída ou não substituída.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 40, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 40 a 41, caracterizado por X ser não substituído.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 40 a 41, caracterizado por X ser substituído.

44. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser –NH-$(CH_2)_{1-6}$-amina substituída ou não substituída.

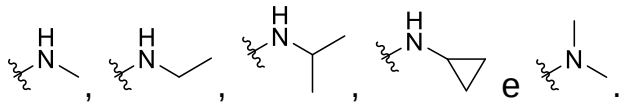
45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 44, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

46. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 44 a 45, caracterizado por X ser não substituído.

47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 44 a 45, caracterizado por X ser substituído.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma amina monossubstituída ou uma amina dissubstituída.

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 48, caracterizado por X ser uma amina monossubstituída ou uma amina dissubstituída; sendo que os substituintes da amina monossubstituída e da amina dissubstituída são independentemente selecionados dentre uma alquila C_1-C_6 não substituída e uma cicloalquila C_3-C_6 não substituída.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 48 a 49, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em .

51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma alquila C_1-C_6 não substituída.

52. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 51, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em uma metila não substituída, uma etila não substituída e uma isopropila não substituída.

53. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma alquila C_1-C_6 substituída.

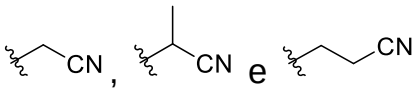
54. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53, caracterizado por X ser uma alquila C_1-C_6 não substituída.

55. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53 a 54, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$ e $–CH_2CF_3$.

56. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53, caracterizado por X ser uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída.

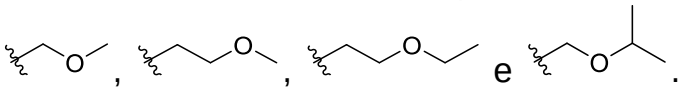
57. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 34, 53 ou 56, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2OH$, $–CH(OH)CH_3$ e $–C(OH)(CH_3)_2$.

58. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53, caracterizado por X ser uma cianoalquila C_1-C_6 não substituída.

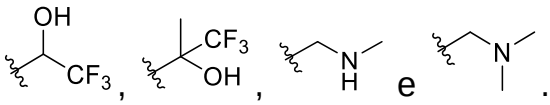
59. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 53 ou 58, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em 

e .

60. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53, caracterizado por X ser uma alcoxialquila C_1-C_6 não substituída.

61. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, 53 ou 60, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em 

e .

62. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 53, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em 

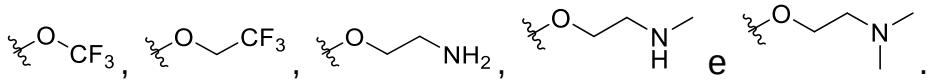
e .

63. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma alcoxila C_1-C_6 não substituída.

64. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 63, caracterizado por X ser uma metoxila não substituída, uma etoxila não substituída ou uma isopropoxila não substituída.

65. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma alcoxila C_1-C_6 substituída.

66. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 65, caracterizado por X ser uma alcoxila C_1-C_6 substituída com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, um amino, uma amina monossubstituída e uma amina dissubstituída.

67. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 65 a 66, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em .

68. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma cicloalquila C_3-C_6 substituída ou não substituída.

69. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser uma (alquila C_1-C_6)acila substituída ou não substituída.

70. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 69, caracterizado por X ser –(CO)-CH_3.

71. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 34, caracterizado por X ser hidrogênio, hidroxila, ciano ou um amino.

72. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser halogênio.

73. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34 ou 72, caracterizado por X ser cloro ou fluoro.

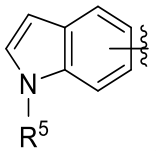
74. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, caracterizado por X ser selecionado do grupo que consiste em um C-amido substituído ou não substituído, um N-amido substituído ou não substituído, uma O-carbamila substituída ou não substituída, uma N-carbamila substituída ou não

substituída, uma C-carboxila substituída ou não substituída e uma O-carboxila substituída ou não substituída.

75. Composto, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por X ser substituído.

76. Composto, de acordo com a reivindicação 74 ou 75, caracterizado por X ser monossubstituído com uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída.

77. Composto, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por X ser não substituído.

78. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado por R^2 ser 

.

79. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, caracterizado por R^3 ser halogênio.

80. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, caracterizado por R^3 ser fluoro.

81. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, caracterizado por R^3 ser cloro.

82. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, caracterizado por R^3 ser uma alquila C_1-C_6 substituída.

83. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78 ou 82, caracterizado por R^3 ser uma haloalquila C_1-C_6 não substituída.

84. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78 ou 82 a 83, caracterizado por R^3 ser selecionado do grupo que consiste em $–CHF_2$, $–CF_3$, $–CF_2CH_3$ e $–CH_2CF_3$.

85. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78 ou 82, caracterizado por R^3 ser uma hidroxialquila C_1-C_6 não substituída.

86. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, 82 ou 85, caracterizado por R^3 ser selecionado do grupo que consiste em $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2OH$, $–CH(OH)CH_3$ e $–C(OH)(CH_3)_2$.

87. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, caracterizado por R^3 ser uma alquila C_1-C_6 não substituída.

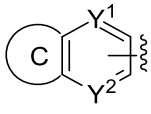
88. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78 ou 87, caracterizado por R^3 ser selecionado do grupo que consiste em uma metila não substituída, uma etila não substituída e uma isopropila não substituída.

89. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 77, caracterizado por m ser 0.

90. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, caracterizado por m ser 1.

91. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, caracterizado por m ser 2.

92. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, caracterizado por m ser 3.

93. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado por R^2 ser 

.

94. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93, caracterizado por Y^1 ser CR^{4A}.

95. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 94, caracterizado por R^{4A} ser hidrogênio.

96. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 94, caracterizado por R^{4A} ser halogênio.

97. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 94, caracterizado por R^{4A} ser uma alquila C_{1-4} não substituída.

98. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93, caracterizado por Y^1 ser N.

99. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 98, caracterizado por Y^2 ser CR^{4B}.

100. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 31 ou 93 a 99, caracterizado por R^{4B} ser hidrogênio.

101. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 99, caracterizado por R^{4B} ser halogênio.

102. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 99, caracterizado por R^{4B} ser uma alquila C_{1-4} não substituída.

103. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 98, caracterizado por Y^2 ser N.

104. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma arila C_6-C_{10} substituída ou não substituída.

105. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma arila C_6 substituída ou não substituída.

106. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não substituída.

107. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heteroarila de 5 a 6 membros substituída ou não substituída.

108. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma carbociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída.

109. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma carbociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída.

110. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma carbociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

111. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila monocíclica de 5 membros substituída ou não substituída.

112. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila monocíclica de 6 membros substituída ou não substituída.

113. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila monocíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

114. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila bicíclica de 7 membros substituída ou não substituída.

115. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila bicíclica de 8 membros substituída ou não substituída.

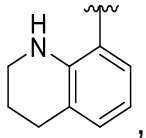
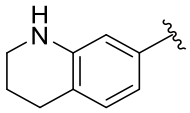
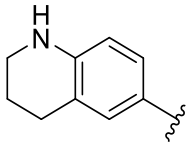
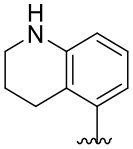
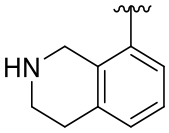
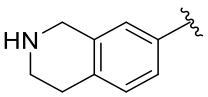
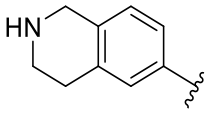
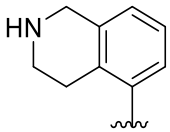
116. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila bicíclica de 9 membros substituída ou não substituída.

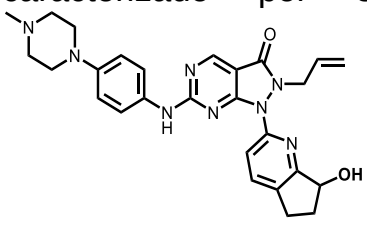
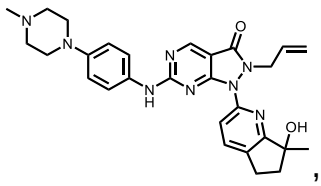
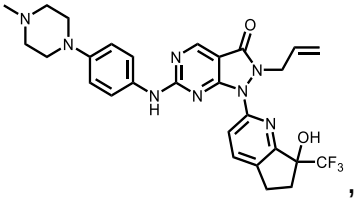
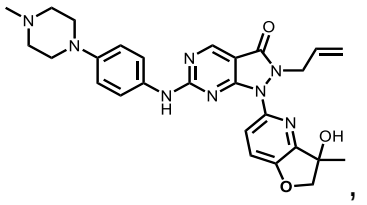
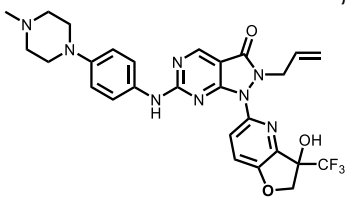
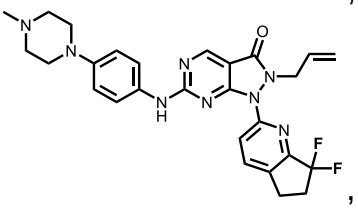
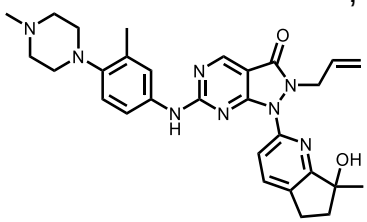
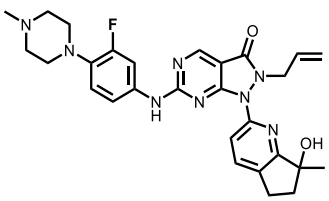
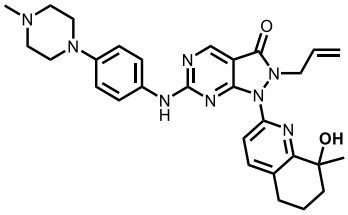
117. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 103, caracterizado por o Anel C ser uma heterociclila bicíclica de 10 membros substituída ou não substituída.

118. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 117, caracterizado por o Anel C ser substituído.

119. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 118, caracterizado por o Anel C ser substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em uma alquila C_1-C_6 não substituída e uma (alquila C_1-C_6)acila não substituída.

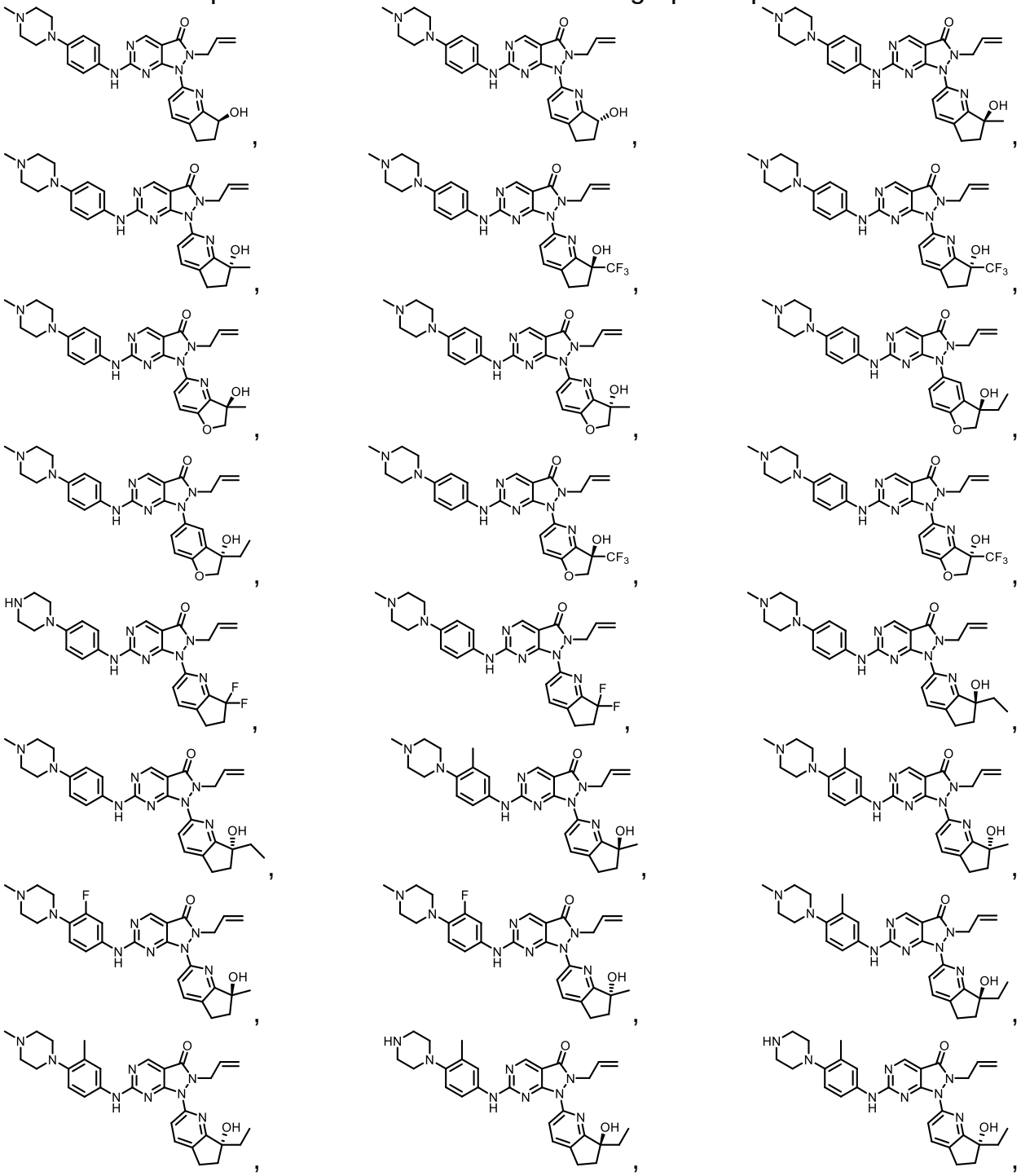
120. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93 a 117, caracterizado por o Anel C ser não substituído.

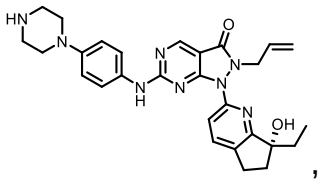
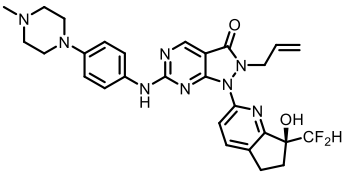
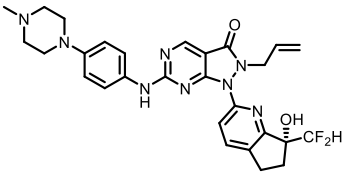
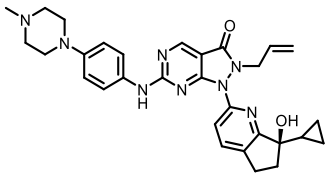
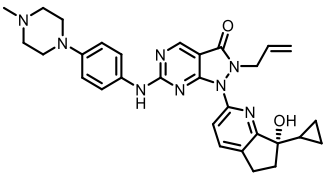
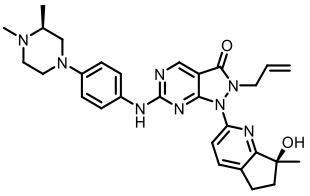
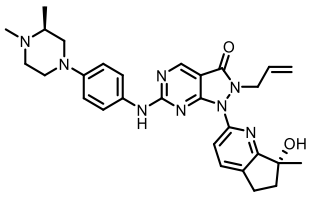
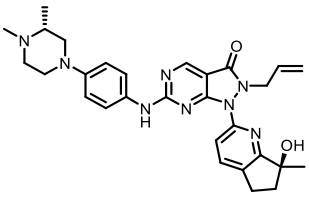
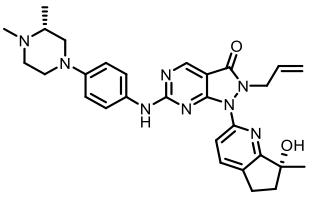
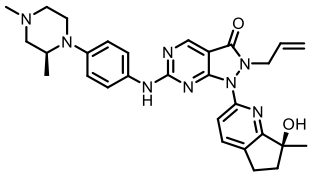
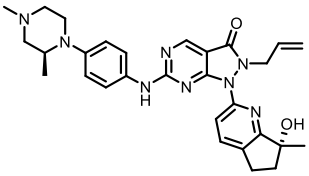
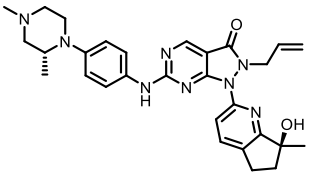
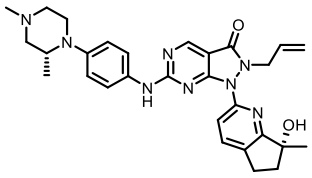
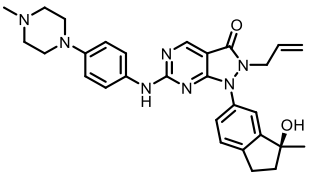
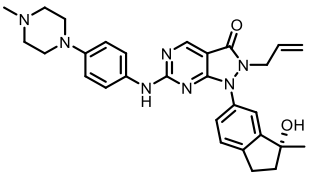
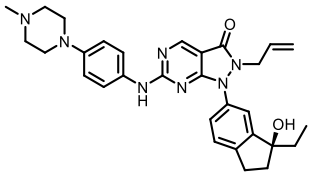
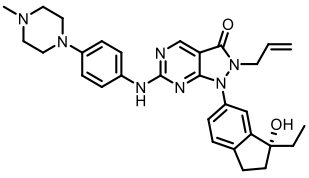
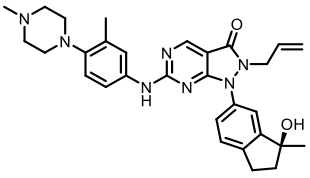
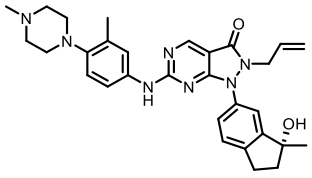
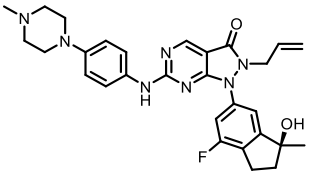
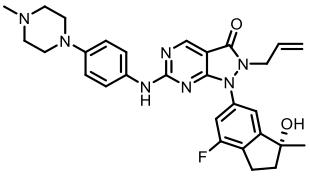
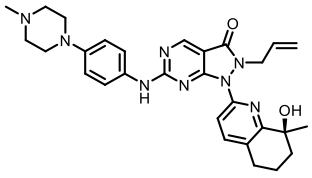
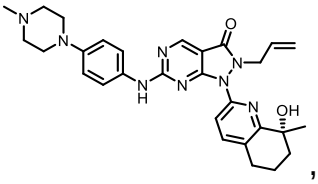
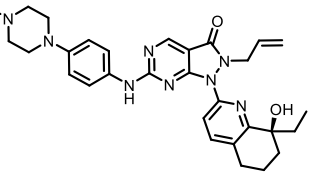
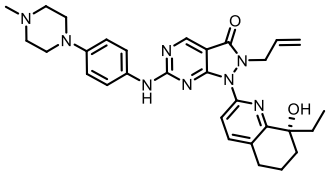
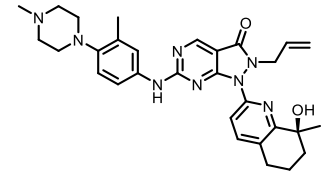
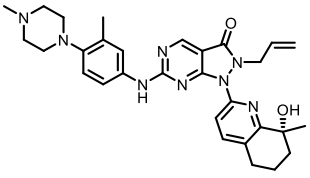
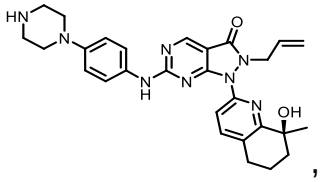
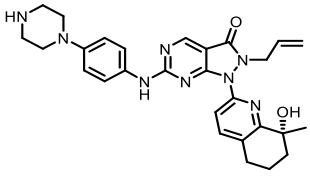
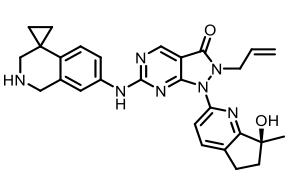
121. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31 ou 93, caracterizado por R^2 ser selecionado do grupo que consiste em , , , , , ,  e ; sendo que cada um dos grupos anteriormente mencionados é substituído ou não substituído.

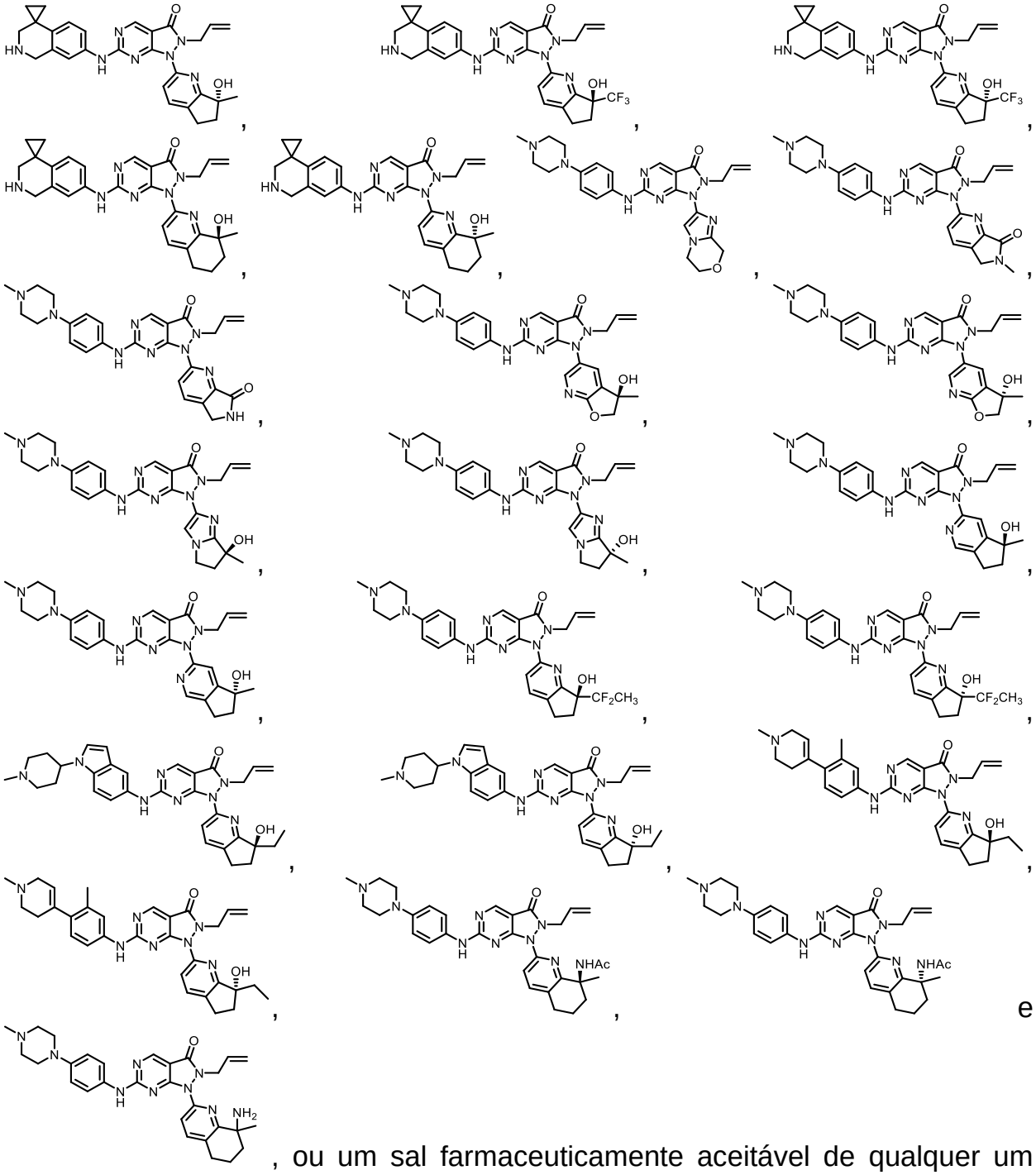
122. Composto, de acordo com a reivindicação 1, sendo o composto caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste em: , , , , , , ,  e , ou um

sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriormente mencionados.

123. Composto, de acordo com a reivindicação 1, sendo o composto caracterizado por ser selecionado do grupo que consiste em:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos anteriormente mencionados.

124. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável ou combinação dos mesmos.

125. Uso de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 124, caracterizado por se destinar à fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um câncer, sendo que o câncer é selecionado dentre um câncer de cérebro, um câncer cervicocerebral, um câncer de esôfago, um câncer de tireoide, uma câncer de células pequenas, um câncer de células não pequenas, um câncer de mama, um câncer de pulmão, um câncer de estômago, um câncer de vesícula biliar/ducto biliar, um câncer de fígado, câncer pancreático, um câncer de cólon, um câncer retal, um câncer ovariano, um coriocarcinoma, um câncer do corpo do útero, um câncer uterocervical, um câncer de pelve renal/ureter, um câncer de bexiga, um câncer de próstata, um câncer de pênis, um câncer testicular, um câncer fetal, um câncer de Wilms, um câncer de pele, melanoma maligno, um neuroblastoma, um osteossarcoma, um tumor de Ewing, um sarcoma de partes moles, uma leucemia aguda, uma leucemia linfática crônica, uma leucemia mielocítica crônica, uma policitemia vera, um linfoma maligno, um mieloma múltiplo, um linfoma de Hodgkin e um linfoma não Hodgkin.

126. Uso de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 124, caracterizado por se destinar à fabricação de um medicamento para inibir a replicação de um crescimento maligno ou um tumor maligno, sendo que o crescimento maligno ou o tumor maligno é devido a um câncer selecionado dentre um câncer de cérebro, um câncer cervicocerebral, um câncer de esôfago, um câncer de tireoide, uma câncer de células pequenas, um câncer de células não pequenas, um câncer de mama, um câncer de pulmão, um câncer de estômago, um câncer de vesícula biliar/ducto biliar, um câncer de fígado, um câncer

pancreático, um câncer de cólon, um câncer retal, um câncer ovariano, um coriocarcinoma, um câncer do corpo do útero, um câncer uterocervical, um câncer de pelve renal/ureter, um câncer de bexiga, um câncer de próstata, um câncer de pênis, um câncer testicular, um câncer fetal, um câncer de Wilms, um câncer de pele, um melanoma maligno, um neuroblastoma, um osteossarcoma, um tumor de Ewing, um sarcoma de partes moles, uma leucemia aguda, uma leucemia linfática crônica, uma leucemia mielocítica crônica, uma policitemia vera, um linfoma maligno, um mieloma múltiplo, um linfoma de Hodgkin e um linfoma não Hodgkin.

127. Uso de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 123, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou de uma composição farmacêutica conforme definida na reivindicação 124, caracterizado por se destinar à fabricação de um medicamento para atenuar ou tratar um crescimento maligno ou um tumor maligno, sendo que o crescimento maligno ou o tumor maligno é devido a um câncer selecionado dentre um câncer de cérebro, um câncer cervicocerebral, um câncer de esôfago, um câncer de tireoide, uma câncer de células pequenas, um câncer de células não pequenas, um câncer de mama, um câncer de pulmão, um câncer de estômago, um câncer de vesícula biliar/ducto biliar, um câncer de fígado, um câncer pancreático, um câncer de cólon, um câncer retal, um câncer ovariano, um coriocarcinoma, um câncer do corpo do útero, um câncer uterocervical, um câncer de pelve renal/ureter, um câncer de bexiga, um câncer de próstata, um câncer de pênis, um câncer testicular, um câncer fetal, um câncer de Wilms, um câncer de pele, um melanoma maligno, um neuroblastoma, um osteossarcoma, um tumor de Ewing, um sarcoma de partes moles, uma leucemia aguda, uma leucemia linfática crônica, uma leucemia mielocítica crônica, uma policitemia vera, um linfoma maligno, mieloma múltiplo, um linfoma de Hodgkin e um linfoma não Hodgkin.

RESUMO

Patente de Invenção **"1,2-DI-HIDRO-3H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-3-ONAS SUBSTITUÍDAS"**

São fornecidos na presente invenção compostos da Fórmula (I). Tais compostos, e também os sais farmaceuticamente aceitáveis e composições dos mesmos, são úteis para o tratamento de doenças ou condições, que incluem as condições caracterizadas por proliferação celular excessiva, como câncer de mama.