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

(21) BR 112020025127-5 A2

(22) Data do Depósito: 14/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE PURINONA E SEU USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER

(51) Int. Cl.: C07D 473/32; A61K 31/522; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2018 US 62/685,325.

(71) Depositante(es): ASTRAZENECA AB; CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED.

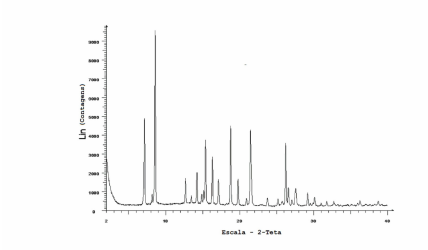
(72) Inventor(es): MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE FINLAY; FREDERICK WOOLF GOLDBERG; MARTIN RICHARD HOWARD; ATTILLA KUAN TSUEI TING.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019065686 de 14/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/238929 de 19/12/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/12/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a relatório descritivo se relaciona geralmente com compostos da Fórmula (I): (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde R1, A1, A2 e A3 têm qualquer um dos significados definidos no presente documento. O relatório descritivo se relaciona também com o uso de tais compostos e seus sais para tratar ou prevenir doença mediada por DNA-PK, incluindo câncer. O relatório descritivo se relaciona adicionalmente com composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e sais; estojos compreendendo tais compostos e sais; métodos de fabricação de tais compostos e sais; intermediários úteis na fabricação de tais compostos e sais; e com métodos de tratamento de doença mediadas por DNA-PK, incluindo câncer, usando tais compostos e sais.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE PURINONA E SEU USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a geralmente com compostos de purinona substituídos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Estes compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis modulam seletivamente a proteína cinase dependente de DNA ("DNA-PK"), e o relatório descritivo se relaciona também, portanto, com o uso de tais compostos e seus sais para tratar ou prevenir doença mediada por DNA-PK, incluindo câncer. O relatório descritivo se relaciona adicionalmente com formas cristalinas de compostos de purinona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis; composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e sais; estojos compreendendo tais compostos e sais; métodos de fabricação de tais compostos e sais; intermediários úteis na fabricação de tais compostos e sais; e com métodos de tratamento de doença mediada por DNA-PK, incluindo câncer, usando tais compostos e sais.

ANTECEDENTES

[002] DNA-PK é um complexo de proteína cinase de serina/treonina nuclear composto pela subunidade catalítica DNA-PKcs e um heterodímero de proteína Ku (Ku70/Ku80). DNA-PK desempenha um papel crucial na reparação de quebras de fita dupla (DSBs) de DNA, servindo para manter a integridade genômica, e no processo de recombinação V(D)J, resultando no repertório altamente diverso de anticorpos/imunoglobulinas e receptores de células T encontrado em células B e T respectivamente. DNA-PK foi também implicado em uma gama de outros processos biológicos, incluindo modulação da estrutura da cromatina, manutenção de telômeros, regulação transcricional e a resposta ao estresse de replicação (Smith e Jackson, 1999; Goodwin

e Knudsen, 2014).

[003] As DSBs de DNA são consideradas como a lesão mais letal que uma célula pode encontrar. Para combater as ameaças graves colocadas por DSBs de DNA, as células eucarióticas desenvolveram vários mecanismos para mediar sua reparação. Em eucariotas superiores, o mecanismo predominante é união de extremidades não homólogas (NHEJ) de DNA. Esta é uma via de reparação de DSB propensa a erros envolvendo ligação direta das extremidades quebradas de DSBs que ocorre durante todas as fases do ciclo celular e é preferencialmente usada durante as fases G1/S iniciais, onde nenhum cromatídeo irmão molde está disponível (Hartlerode e Scully, 2009). Isto é em contraste com a segunda principal via da reparação de DSB, recombinação homóloga (HR), que ocorre maioritariamente nas fases G2/M do ciclo celular quando cromatídeos irmãos não danificados estão disponíveis (San Filippo *et al.*, 2008). Outros mecanismos subjacentes à seleção de NHEJ ou HR para reparação de DSB são incompletamente definidos, embora as extremidades de DNA minimamente processadas, cegas sejam reparadas por NHEJ, ao passo que é requerida ressecção da extremidade 3´ para que ocorra HR (Symington e Gautier, 2011). A ressecção das extremidades é controlada por um interjogo de BRCA1 e 53BP1, com 53BP1 suportando NHEJ por supressão da ressecção das extremidades (Escribano-Diaz *et al*., 2013).

[004] A NHEJ é iniciada através do reconhecimento e ligação das extremidades de DNA quebradas pelo heterodímero Ku70/Ku80, seguidos por recrutamento de DNA-PKcs através da sua interação com Ku e DNA. O recrutamento de NA-PKcs facilita o movimento do heterodímero de Ku para o dúplex de DNA, permitido que as DNA-PKcs sirvam como uma amarra para as extremidades de DNA quebradas e previnam a degradação por exonucleases (Yoo e Dynan, 1999). A ligação a DNA promove a ativação da atividade catalítica de DNA-PKcs.

Talvez o substrato mais importante para a DNA-PK é a própria subunidade de cinase, pois a autofosforilação é crítica para a regulação do processamento de extremidades de DNA, inativação de enzimas e dissociação do complexo (Chan *et al*., 2002). Os locais de autofosforilação mais bem caracterizados são Ser2056 e Thr2609 (Douglas *et al.*, 2002). As DNA-PKcs fosforilam e alteram a atividade de uma ampla gama de substratos que medeiam a NHEJ, incluindo Artemis, Ku70, Ku80 e DNA ligase 4 (Neal e Meek, 2011); fosforilam também Ser139 na variante de histona H2AX (γH2AX); este é um marcador bem conhecido de quebras de fita dupla de DNA (An *et al*., 2010).

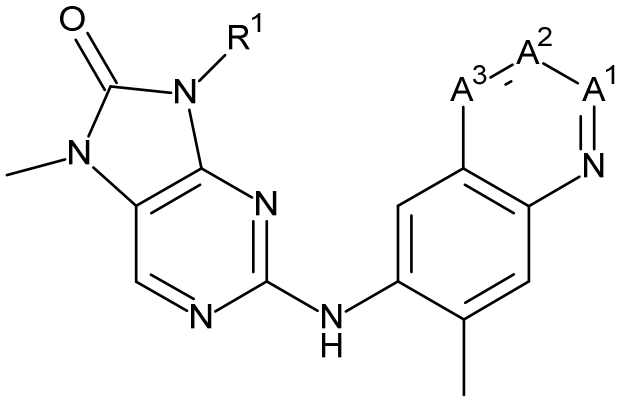
[005] As quebras de fita dupla podem ser geradas endogenamente através da produção de espécies de oxigênio reativo durante o metabolismo ou através da recombinação V(D)J do desenvolvimento no sistema imunitário e exogenamente por radiação ionizante, fármacos radiomiméticos tais como bleomicina e inibidores da topoisomerase II tais como etoposídeo e doxorrubicina. Portanto, é provável que inibidores de DNA-PK aumentem a letalidade destes agentes. Os inibidores de DNA-PK podem ser também eficazes como agentes únicos em tumores com elevados níveis endógenos de danos ao DNA resultando de defeitos em outras vias de reparação de DNA tais como HR e reparação de não correspondências. Por exemplo foi mostrado que os inibidores de DNA-PK são eficazes como agentes únicos contra os linfomas defeituosos em ATM (Riabinska *et al.*, 2013). ATM é importante na reparação de HR e, quando as células cancerosas são deficientes em ATM, as células estão "viciadas" em NHEJ para permitir sua sobrevivência. Foi também demonstrada uma interação letal sintética entre DNA-PK e MSH3 (Deitlein *et al*., 2014). DNA-PK é um membro da família de cinases relacionadas com fosfatidilinositol 3-cinase (PIKK) de proteína cinases e inibidores de DNA-PK de geração anterior tais como NU7026, NU7441, KU-0060648 e CC-115 têm sofrido de fraca

seletividade contra outros membros da família PIKK. No entanto, estes compostos demonstraram o potencial terapêutico de direcionamento de DNA-PK consistente com os mecanismos de ação conhecidos da proteína DNA-PK. Por exemplo, NU7026 e KU-0060648 podem potenciar a citotoxicidade de inibidores de topoisomerase II (Willmore *et al*., 2004; Munck *et al*., 2012) e NU7441 potenciou o efeito de radiação ionizante em modelos de câncer da mama (Ciszewski *et al*., 2014).

[006] Conformemente, existe uma necessidade de inibidores de DNA-PK que sejam seletivos, demonstrem boa biodisponibilidade e sejam adequados para dosagem, Além do mais existe uma necessidade de inibidores de DNA-PK com uma meia-vida mais longa para proporcionar duração aumentada de cobertura após dosagem crônica.

SUMÁRIO

[007] Brevemente, este relatório descritivo descreve, em parte, um composto da Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde:

[008] A^1 representa N ou CR^{2A}, A^2 representa N ou CR^{2B} e A^3 representa N ou CR^{2C}, onde não mais do que um de A^1, A^2 e A^3 representa N;

R^1 representa cicloalquila C_{4-6} ou uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O, S e N, em que a cicloalquila C_{4-6} ou heterocicloalquila com 4 a 6 membros

está opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída por um grupo selecionado de hidroxila e alcóxi C_{1-2}), ciclopropila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)alquila C_{1-2}, azetidinila e oxetanila;

R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[009] Este relatório descritivo descreve também, em parte, uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0010] Este relatório descritivo descreve também, em parte, um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

[0011] Este relatório descritivo descreve também, em parte, um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer.

[0012] Este relatório descritivo descreve também, em parte, um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0013] Este relatório descritivo descreve também, em parte, um método para tratamento de câncer em um animal de sangue quente com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0014] A Figura 1 mostra a XRPD para a Forma A de 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Composto A, Exemplo 44).

[0015] A Figura 2 mostra o DSC para a Forma A de 7-metil-9-(1-

metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Composto A, Exemplo 44).

[0016] A Figura 3 mostra a XRPD para a Forma A de (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Composto B, Exemplo 21).

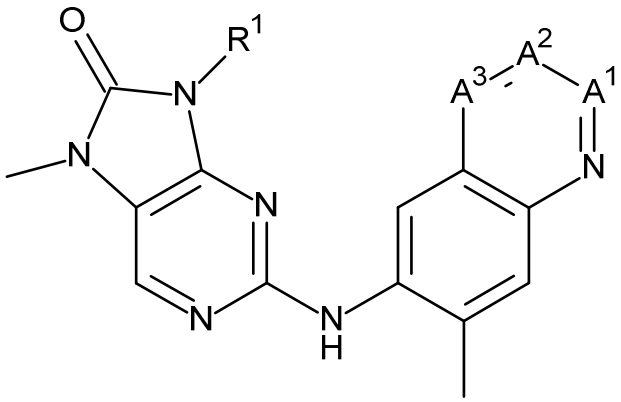
[0017] A Figura 4 mostra o DSC para a Forma A de (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Composto B, Exemplo 21).

[0018] A Figura 5 mostra a XRPD para a Forma A de 9 -((*3R*,*4R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (Composto C, Exemplo 52).

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0019] Muitas modalidades da invenção são detalhadas ao longo do relatório descritivo e serão aparentes para um leitor perito na técnica. A invenção não é para ser interpretada como estando limitada a qualquer(quaisquer) sua(s) modalidade(s) particular(es).

[0020] Na primeira modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, onde:

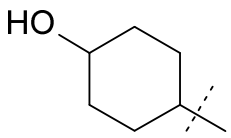
A^1 representa N ou CR^{2A}, A^2 representa N ou CR^{2B} e A^3 representa N ou CR^{2C}, onde não mais do que um de A^1, A^2 e A^3 representa N;

R^1 representa cicloalquila C_{4-6} ou uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O, S e N, em que a cicloalquila C_{4-6} ou heterocicloalquila com 4 a 6 membros está opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída por um grupo selecionado de hidroxila e alcóxi C_{1-2}), ciclopropila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)alquila C_{1-2}, azetidinila e oxetanila;

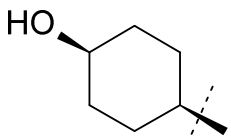
R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0021] Cicloalquila C_{4-6} é um anel carbocíclico não aromático saturado não contendo heteroátomos. Cicloalquila C_{4-6} é qualquer tal anel carbocíclico contendo 4 a 6 átomos de carbono. Os grupos cicloalquila C_{4-6} incluem ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexanila, por exemplo ciclo-hexanila.

[0022] O termo "ciclo-hexanila" se refere a um anel carbocíclico contendo seis átomos de carbono. Os grupos 1-hidroxiciclo-hex-4-ila e os grupos 4-hidroxiciclo-hex-1-ila têm a mesma estrutura, como mostrado em baixo.



[0023] Um grupo *cis*-1-hidróxi-ciclo-hex-4-ila é equivalente a uma *cis*-4-hidróxi-ciclo-hex-1-ila e tem a seguinte estrutura:



[0024] Nas estruturas acima, a linha tracejada indica a posição de ligação do grupo relevante.

[0025] Uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros é um anel não aromático saturado compreendendo um heteroátomo independente-

mente selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre com os membros anelares restantes sendo carbono. Os grupos heterocicloalquila com 4 a 6 membros incluem piperidinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, azetidinila e oxetanila, por exemplo piperidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, oxetanila e pirrolidinila. Para evitar dúvidas, os substituintes no anel de heterocicloalquila podem estar ligados através de um átomo de carbono ou um heteroátomo.

[0026] O termo "dioxo" significa dois substituintes oxo que estão anexados ao mesmo átomo. Exemplos de substituição de dioxo incluem casos onde R^1 representa tianila, que podem ser também referidos como tetra-hidrotiopiranila, onde o átomo anelar de enxofre está substituído por dois grupos oxo, *i.e.*, 1,1-dióxido de tetra-hidrotiopirano.

[0027] O prefixo C_{pq} em alquila C_{pq} e outros termos (onde p e q são números inteiros) indica a gama de átomos de carbono que estão presentes no grupo e a não ser que de outro modo indicado os grupos alquila e alcóxi contendo o número necessário de átomos de carbono podem ser ramificados ou não ramificados. Os grupos alquila C_{1-3} incluem metila (Me), etila (Et), *n*-propilo e *i*-propilo, por exemplo metila e etila.

[0028] O termo alcóxi C_{p-q} compreende grupos -O-alquila C_{p-q}. Os grupos alcóxi C_{1-2} incluem metóxi e etóxi, por exemplo metóxi.

[0029] Onde é usado o termo "opcionalmente" se pretende que a característica subsequente possa ou não ocorrer. Como tal, o uso do termo "opcionalmente" inclui casos onde a característica está presente e também casos onde a característica não está presente. Por exemplo, um grupo "opcionalmente substituído por um grupo metóxi" inclui grupos com e sem um substituinte metóxi.

[0030] O termo "substituído" significa que um ou mais hidrogênios (por exemplo 1 ou 2 hidrogênios ou, alternativamente, 1 hidrogênio) no

grupo designado estão substituídos pelo(s) substituinte(s) indicado(s) (por exemplo 1 ou 2 substituintes ou, alternativamente, 1 substituinte), contanto que qualquer(quaisquer) átomo(s) transportando um substituinte mantenha(m) uma valência permitida. As combinações de substituintes englobam somente compostos estáveis e intermediários sintéticos estáveis. "Estável" significa que o composto ou intermediário relevante é suficientemente robusto para ser isolado e ter utilidade como um intermediário sintético ou como um agente tendo potencial utilidade terapêutica. Se um grupo não for descrito como "substituído" ou "opcionalmente substituído" é para ser considerado como não substituído (*i.e.*, que nenhum dos hidrogênios no grupo designado foram substituídos).

[0031] O termo "farmaceuticamente aceitável" é usado para especificar que um objeto (por exemplo um sal, forma de dosagem, ou excipiente) é adequado para uso em pacientes. Uma lista exemplificativa de sais farmaceuticamente aceitáveis pode ser encontrada no *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl e C. G. Wermuht, editores, Weinheim/Zurique: Wiley-VCH/VHCA, 2002.

[0032] Uma modalidade adicional proporciona qualquer uma das modalidades definidas no presente documento (por exemplo a modalidade da reivindicação 1) contanto que um ou mais Exemplos específicos (por exemplo um, dois ou três Exemplos específicos) selecionados do grupo consistindo nos Exemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 e 52 sejam individualmente declinados.

[0033] Em uma modalidade, R^1 representa ciclo-hexanila ou uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O, N ou S.

[0034] Em outra modalidade, R^1 representa uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O ou N.

[0035] Em outra modalidade, R^1 representa uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo de N.

[0036] Em outra modalidade, R^1 é selecionado de ciclo-hexanila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, piperidinila e tetra-hidrotiopiranila.

[0037] Em outra modalidade, R^1 é selecionado de pirrolidinila e piperidinila.

[0038] Em outra modalidade, R^1 é selecionado de ciclo-hexanila, oxetan-3-ila, tetra-hidrofuran-3-ila, tetra-hidropiran-3-ila, tetra-hidropiran-4-ila, pirrolidin-3-ila, piperidin-4-ila e tetra-hidrotiopiran-4-ila.

[0039] Em outra modalidade, R^1 é selecionado de pirrolidin-3-ila e piperidin-4-ila.

[0040] Em uma modalidade, R^1 está opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi. Em uma modalidade, R^1 está opcionalmente substituído por flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2 e oxetanila. Em uma modalidade, R^1 está opcionalmente substituído por flúor ou metila.

[0041] Em uma modalidade, R^1 representa pirrolidinila ou piperidinila e está opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2 e oxetanila.

[0042] Em uma modalidade, R^1 representa ciclo-hexanila opcionalmente substituída por hidroxila, metila ou NH_2.

[0043] Em outra modalidade, R^1 representa oxetan-3-ila.

[0044] Em outra modalidade, R^1 representa tetra-hidrofuran-3-ila.

[0045] Em outra modalidade, R^1 representa tetra-hidropiran-3-ila ou tetra-hidropiran-4-ila.

[0046] Em outra modalidade, R^1 representa pirrolidin-3-ila opcionalmente substituída por metila. Em outra modalidade, R^1 representa pirrolidin-3-ila opcionalmente substituída por flúor.

[0047] Em outra modalidade, R^1 representa 4-fluoropirrolidin-3-ila.

[0048] Em outra modalidade, R^1 representa piperidin-4-ila opcionalmente substituída por um grupo selecionado de metila, etila (não substituída ou substituída por metóxi ou hidroxila), C(O)Me e oxetan-3-ila. Em outra modalidade, R^1 representa piperidin-4-ila opcionalmente substituída por metila.

[0049] Em outra modalidade, R^1 representa 1-metilpiperidin-4-ila.

[0050] Em outra modalidade, R^1 representa dioxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-ila.

[0051] Em uma modalidade, A^1 representa CR^{2A}, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}.

[0052] Em outra modalidade, A^1 representa N, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}.

[0053] Em outra modalidade, A^2 representa N, A^1 representa CR^{2A} e A^3 representa CR^{2C}.

[0054] Em outra modalidade, A^3 representa N, A^1 representa CR^{2A} e A^2 representa CR^{2C}.

[0055] Em outra modalidade, A^1 representa CR^{2A} ou N, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}.

[0056] Em uma modalidade, R^{2A} representa hidrogênio. Em uma modalidade, R^{2B} representa hidrogênio. Em uma modalidade, R^{2C} representa hidrogênio.

[0057] Em outra modalidade, um, dois ou três grupos selecionados de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} é/são independentemente selecionado(s) de metila e metóxi, e quaisquer grupos R^{2A}, R^{2B} e/ou R^{2C} restantes representam hidrogênio.

[0058] Em outra modalidade, um, dois ou três grupos selecionados

de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam metila.

[0059] Em outra modalidade, um, dois ou três grupos selecionados de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam metóxi.

[0060] Em outra modalidade, um ou dois grupos selecionados de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} são independentemente selecionados de metila e metóxi.

[0061] Em outra modalidade, um ou dois grupos selecionados de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam metila.

[0062] Em outra modalidade, um ou dois grupos selecionados de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam metóxi.

[0063] Em outra modalidade, um grupo selecionado de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representa metila.

[0064] Em outra modalidade, um grupo selecionado de R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representa metóxi.

[0065] A presente invenção proporciona também compostos da Fórmula (I), em que:

A^1 representa N ou CR^{2A}, A^2 representa N ou CR^{2B} e A^3 representa N ou CR^{2C}, em que não mais do que um de A^1, A^2 e A^3 representa N;

R^1 representa ciclo-hexanila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, piperidinila ou tetra-hidrotiopiranila e está opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e

R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0066] A presente invenção proporciona também compostos da Fórmula (I), em que:

A^1 representa N ou CR^{2A}, A^2 representa N ou CR^{2B} e A^3 representa N ou CR^{2C}, em que não mais do que um de A^1, A^2 e A^3 repre-

senta N;

R^1 representa pirrolidinila ou piperidinila e está opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e

R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0067] Em uma modalidade, A^1 representa N ou CR^{2A}, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}; R^1 representa ciclo-hexanila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, piperidinila ou tetra-hidrotiopiranila e está opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0068] Em uma modalidade, A^1 representa CR^{2A} ou N, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}; R^1 representa pirrolidinila ou piperidinila e está opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0069] Em uma modalidade, A^1 representa CR^{2A}, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}; R^1 representa ciclo-hexanila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, piperidinila ou tetra-hidrotiopiranila e está opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0070] Em uma modalidade, A^1 representa CR^{2A}, A^2 representa CR^{2B} e A^3 representa CR^{2C}; R^1 representa pirrolidinila ou piperidinila e está opcionalmente substituída por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi; e R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representam cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

[0071] Em uma modalidade, A^1 e A^2 representam ambos CH e A^3 representa CR^{2C}; R^1 representa ciclo-hexanila, oxetanila, tetra-hidropiranila, pirrolidinila, piperidinila ou tetra-hidrotiopiranila e está opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de flúor, metila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila; e R^{2C} representa hidrogênio, metila ou metóxi.

[0072] Em outra modalidade, A^1 representa N, e A^2 e A^3 representam ambos CH; R^1 representa ciclo-hexanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou piperidinila e está opcionalmente substituído por hidroxila, metila ou C(O)Me.

[0073] Em uma modalidade, A^1 representa CH ou N, e A^2 e A^3 representam ambos CH; e R^1 representa uma heterocicloalquila com 5 ou 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de N ou O opcionalmente substituído por flúor ou metila.

[0074] Em outra modalidade, A^1, A^2 e A^3 representam cada um CH; e R^1 representa piperidinila substituído por metila.

[0075] Em outra modalidade, A^1, A^2 e A^3 representam cada um CH; e R^1 representa pirrolidinila substituído por flúor.

[0076] Em outra modalidade, A^1 representa N, e A^2 e A^3 representam CH; e R^1 representa tetra-hidrofuranila.

[0077] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o composto é selecionado do grupo consistindo em:

9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-

hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((4,7-dimetilquinolin-6-il)amino)-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-2-((4-metóxi-7-metilquinolin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-

il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-

7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-

il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona; e
9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

[0078] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o composto é selecionado do grupo consistindo em:
7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona; e
9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

[0079] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o composto é 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (também referido como Composto A).

[0080] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o composto é (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-

3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (também referido como Composto B).

[0081] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que o composto é 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (também referido como Composto C).

[0082] Os compostos e sais descritos em este relatório descritivo podem existir em formas solvatadas e formas não solvatadas. Por exemplo, uma forma solvatada pode ser uma forma hidratada, tal como um hemi-hidrato, um mono-hidrato, um di-hidrato, um tri-hidrato ou uma sua quantidade alternativa. A invenção engloba todas tais formas solvatadas e não solvatadas de compostos da Fórmula (I), particularmente na medida em que tais formas possuam atividade inibidora de DNA-PK, como por exemplo medida usando os testes descritos no presente documento.

[0083] Os átomos dos compostos e sais descritos em este relatório descritivo podem existir como seus isótopos. A invenção engloba todos os compostos da Fórmula (I) onde um átomo está substituído por um ou mais de seus isótopos (por exemplo um composto da Fórmula (I) onde um ou mais átomos de carbono são um isótopo de carbono ^{11}C ou ^{13}C ou onde um ou mais átomos de hidrogênio são um isótopo ^{2}H ou ^{3}H ou onde um ou mais átomos de nitrogênio são um isótopo ^{15}N ou onde um ou mais átomos de oxigênio são um isótopo ^{17}O ou ^{18}O).

[0084] Certos compostos e sais descritos em este relatório descritivo incluem um ou mais centros quirais (*i.e.*, assimétricos). A invenção inclui qualquer forma opticamente ativa ou racêmica de um composto da Fórmula (I) que possua atividade inibidora de DNA-PK, como por exemplo medida usando os testes descritos no presente documento. Na medida em que uma estrutura ou nome químico em este relatório

descritivo não indique a quiralidade se pretende que a estrutura ou nome englobe qualquer estereoisômero único (*i.e.*, qualquer isômero quiral único) correspondendo a essa estrutura ou nome, bem como qualquer mistura de estereoisômeros (por exemplo, um racemato). Em algumas modalidades, um estereoisômero único é obtido por seu isolamento a partir de uma mistura de isômeros (por exemplo, um racemato) usando, por exemplo, separação cromatográfica quiral. Em outras modalidades, um estereoisômero único é obtido através de síntese direta a partir de, por exemplo, um material de partida quiral.

[0085] De acordo com uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que é um enantiômero único estando em um excesso enantiomérico (% ee) de ≥ 95%, ≥ 98% ou ≥ 99%. Convenientemente, o enantiômero único está presente em um excesso enantiomérico (% ee) de ≥ 99%.

[0086] De acordo com outra modalidade é proporcionada uma composição farmacêutica, que compreende um composto da Fórmula (I), que é um enantiômero único estando em um excesso enantiomérico (% ee) de ≥ 95%, ≥ 98% ou ≥ 99% ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação a um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Convenientemente, o enantiômero único está presente em um excesso enantiomérico (% ee) de ≥ 99%.

[0087] Certos compostos da Fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um destes compostos existem como diastereômeros.

[0088] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, que está em um excesso diastereoisomérico (% de) de ≥ 95%, ≥ 98% ou ≥ 99%. Em uma modalidade, o composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável está presente em excesso diastereomérico (% de) de ≥ 99%.

[0089] Alguns dos compostos da Fórmula (I) podem ser cristalinos e podem ter mais do que uma forma cristalina. É para ser entendido que a invenção engloba qualquer forma cristalina ou amorfa, ou suas misturas, que possuam propriedades úteis na atividade inibidora de DNA-PK. É bem conhecido como se determinar a eficácia de uma forma cristalina ou amorfa pelos testes padrão descritos doravante.

[0090] É geralmente conhecido que os materiais cristalinos podem ser analisados usando técnicas convencionais tais como, por exemplo, análise de Difração de Raios X em Pó (doravante XRPD) e Calorimetria Diferencial de Varredura (doravante DSC).

[0091] Como um exemplo, o composto do Exemplo 44, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, exibe cristalinidade e uma forma cristalina, a Forma A, foi identificada.

[0092] Conformemente, em um aspecto adicional, é proporcionada a Forma A do Composto A (Exemplo 44, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona).

[0093] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 7,1°, como medido usando radiação de CuKα.

[0094] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 8,5°, como medido usando radiação de CuKα.

[0095] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com pelo menos dois picos específicos a cerca de 2-teta = 7,1° e 8,5º, como medido usando radiação de CuKα.

[0096] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma

forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a cerca de 2-teta = 7,1, 8,5, 12,7, 14,2, 15,4, 16,3, 18,8, 19,8, 21,5, 26,2º, como medido usando radiação de CuKα.

[0097] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD substancialmente igual ao padrão de difração de raios X em pó em mostrado na Figura 1.

[0098] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,1° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando de radiação CuKα.

[0099] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 8,5° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando de radiação CuKα.

[00100] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um XRPD com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 7,1º e 8,5° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação CuKα.

[00101] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto A, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a 2-teta = 7,1, 8,5, 12,7, 14,2, 15,4, 16,3, 18,8, 19,8, 21,5, 26,2° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00102] A análise de DSC do Composto A, Forma A, mostra uma endotérmica de fusão com um início de cerca de 245 °C e um pico a cerca de 246 °C (Figura 2).

[00103] De acordo com um aspecto adicional é proporcionada a

Forma A do Composto B (Exemplo 21, (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona).

[00104] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 9,7°, como medido usando radiação de CuKα.

[00105] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 12,9°.

[00106] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um XRPD com pelo menos dois picos específicos a cerca de 2-teta = 9,7° e 12,9º, como medido usando radiação de CuKα.

[00107] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a cerca de 2-teta = 9,7, 12,5, 12,9, 15,8, 17,6, 17,9, 19,4, 21,0, 26,0, 26,4º, como medido usando radiação de CuKα.

[00108] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma B do Composto A, que tem um padrão de XRPD substancialmente igual ao padrão de XRPD mostrado na Figura 3.

[00109] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 9,7° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00110] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 12,9° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00111] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma

forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 9,7º e 12,9° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00112] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto B, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a 2-teta = 9,7, 12,5, 12,9, 15,8, 17,6, 17,9, 19,4, 21,0, 26,0, 26,4° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00113] A análise de DSC do Composto B, Forma A, mostra uma endotérmica de fusão com um início de cerca de 227 °C e um pico a cerca de 228 °C (Figura 4).

[00114] De acordo com um aspecto adicional é proporcionada a Forma A do Composto C (Exemplo 52, 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona).

[00115] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 7,3°, como medido usando radiação de CuKα.

[00116] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a cerca de 2-teta = 15,0°.

[00117] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um XRPD com pelo menos dois picos específicos a cerca de 2-teta = 7,3° e 15,0º, como medido usando radiação de CuKα.

[00118] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a cerca de 2-teta = 7,3, 15,0, 14,6, 26,5, 12,2, 26,0, 17,0, 15,9, 27,3, 10,8º, como medido usando radiação de

CuKα.

[00119] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma B do Composto C, que tem um padrão de XRPD substancialmente igual ao padrão de XRPD mostrado na Figura 5.

[00120] De acordo com a presente invenção é proporcionada a forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 7,3° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00121] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com pelo menos um pico específico a 2-teta = 15,0° mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00122] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com pelo menos dois picos específicos a 2-teta = 7,3º e 15,0° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00123] De acordo com a presente invenção é proporcionada uma forma cristalina, Forma A do Composto C, que tem um padrão de XRPD com picos específicos a 2-teta = 7,3, 15,0, 14,6, 26,5, 12,2, 26,0, 17,0, 15,9, 27,3, 10,8° em que os referidos valores podem ser mais ou menos 0,2º 2-teta, como medido usando radiação de CuKα.

[00124] Quando é indicado que a presente invenção se relaciona com uma forma cristalina da Forma A do Composto A, Forma A do Composto B e Forma A do Composto C, o grau de cristalinidade é convenientemente maior do que cerca de 60%, mais convenientemente maior do que cerca de 80%, preferencialmente maior do que cerca de 90% e mais preferencialmente maior do que cerca de 95%. O mais preferencialmente, o grau de cristalinidade é maior do que cerca de 98%.

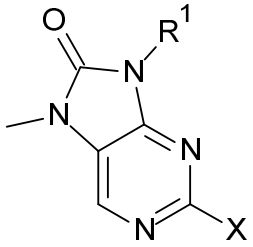
[00125] Será entendido que os valores de 2-teta de um padrão de XRPD podem variar ligeiramente de uma máquina para outra ou de uma amostra para outra e, assim, os valores relatados não são para ser considerados como absolutos.

[00126] É conhecido que pode ser obtido um padrão de XRPD que tenha um ou mais erros de medição dependendo das condições de medição (tais como equipamento ou máquina usado). Em particular é geralmente conhecido que as intensidades em um padrão de XRPD podem flutuar dependendo das condições de medição. Portanto, deve ser entendido que o Composto A, Forma A, Composto B, Forma A e Composto C, Forma A da presente invenção não estão limitados aos cristais que proporcionam padrões de XRPD idênticos ao padrão de XRPD nas Figuras 1, 3 e 5, e quaisquer cristais proporcionando padrões de XRPD substancialmente iguais àqueles mostrados nas Figuras 1, 3 e 5 residem dentro do escopo da presente invenção. Um perito na técnica de XRPD é capaz de avaliar a identidade substancial de padrões de XRPD.

[00127] Os peritos na técnica de XRPD entenderão que a intensidade relativa dos picos pode ser afetada por, por exemplo, grãos cima de 30 mícrons em tamanho e razões de aspecto não unitárias, que podem afetar a análise das amostras. O perito entenderá também que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa à qual a amostra repousa no difratômetro e pela calibração do zero do difratômetro. A planaridade da superfície da amostra pode ter também um pequeno efeito. Assim, os dados dos padrões de difração apresentados não são para ser tomados como valores absolutos. (Jenkins, R & Snyder, R.L. "*Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*" John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography,* Clarendon Press, London; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-Ray Diffraction Procedures*).

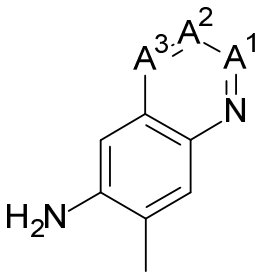
[00128] Geralmente, um erro de medição de um ângulo de difração em um difratograma em pó de raios X é aproximadamente mais ou menos 0,2° 2-teta, e tal grau de um erro de medição deve ser tido em consideração quando se consideram os padrões de XRPD nas Figuras 1, 3 e 5 e quando se leem as Tabelas A, B e C. Além do mais deve ser entendido que as intensidades flutuam dependendo das condições experimentais e preparação de amostras (orientação preferencial).

[00129] Os compostos da Fórmula (I) podem por exemplo ser preparados pela reação de um composto da Fórmula (II):



(II)

ou um seu sal, onde R^1 é como definido em qualquer uma das modalidades no presente documento, ou uma sua forma protegida, e X é um grupo lábil (por exemplo um átomo de halogênio, tal como um átomo de cloro) com um composto da Fórmula (III):



(III)

ou um seu sal, onde A^1, A^2 e A^3 são como definidos em qualquer uma das modalidades no presente documento. A reação é convenientemente realizada em um solvente adequado (por exemplo 1,4-dioxano) na presença de uma base (por exemplo carbonato de césio) e opcionalmente na presença de um catalisador adequado (por exemplo

Brettphos 3ª Ger) a uma temperatura adequada (por exemplo uma temperatura na gama de cerca de 80-100 °C).

[00130] Os compostos da Fórmula (II) ou (III), e seus sais, são portanto úteis como intermediários na preparação dos compostos da Fórmula (I) e proporcionam uma modalidade adicional. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (II), ou um seu sal, onde:

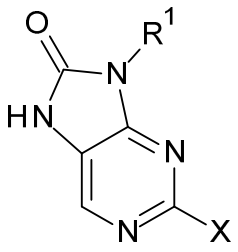
R^1 representa cicloalquila C_{4-6} ou uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O, S e N, em que a cicloalquila C_{4-6} ou heterocicloalquila com 4 a 6 membros está opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída por um grupo selecionado de hidroxila e alcóxi C_{1-2}), ciclopropila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)alquila C_{1-2}, azetidinila e oxetanila; e

X é um grupo lábil.

[00131] Em uma modalidade, X é um átomo de halogênio ou um grupo triflato. Em uma modalidade, X é um átomo de cloro.

[00132] Em qualquer uma das modalidades onde um composto da Fórmula (II) ou (III) ou um seu sal seja mencionado é para ser entendido que tais sais não necessitam de ser sais farmaceuticamente aceitáveis.

[00133] Os compostos da Fórmula (II) podem por exemplo ser preparados pela reação de um composto da Fórmula (IV):

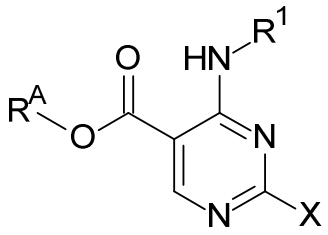


(IV)

onde R^1 é como definido em qualquer uma das modalidades no pre-

sente documento, e X é um grupo lábil (por exemplo um átomo de iodo, bromo ou cloro ou um grupo triflato) com um agente metilante. Agentes metilantes adequados incluem iodeto de metila, DMF-DMA.

[00134] Os compostos da Fórmula (IV) podem por exemplo ser preparados pela reação de um composto da Fórmula (V):



(V)

onde R^1 é como definido em qualquer uma das modalidades no presente documento;

R^A é hidrogênio; e

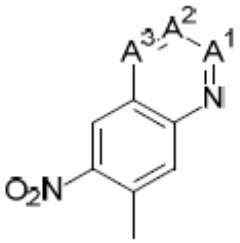
X é um grupo lábil (por exemplo um átomo de iodo, bromo, cloro ou um grupo triflato) com azida de difenilfosforila (DPPA).

[00135] A reação pode ser realizada sob condições padrão bem conhecidas dos peritos na técnica, por exemplo DPPA, trietilamina, THF, refluxo.

[00136] Os compostos das Fórmulas (IV) e (V) são, portanto, úteis como intermediários na preparação dos compostos da Fórmula (I) e proporcionam uma modalidade adicional.

[00137] Os compostos das Fórmulas (IV) e (V) podem ser preparados por métodos similares àqueles mostrados na seção dos Exemplos.

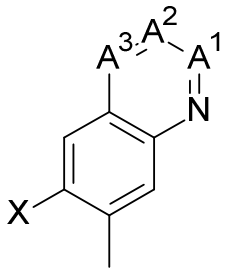
[00138] O composto da Fórmula (III) pode por exemplo ser preparado pela reação de um composto da Fórmula (VI):



(VI)

onde A^1, A^2 e A^3 são como definidos em qualquer uma das modalidades no presente documento, com um agente redutor. Agentes redutores adequados incluem Pd/C a 10% e hidrogênio, Pd/C a 10% e formato de amônio, ferro/cloreto de amônio.

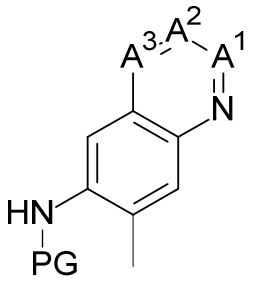
[00139] O composto da Fórmula (III) por exemplo pode ser também preparado pela reação de um composto da Fórmula (VII):



(VII)

onde A^1, A^2 e A^3 são como definidos em qualquer uma das modalidades no presente documento, e X é um grupo lábil (por exemplo um átomo de bromo ou cloro ou um grupo triflato). A reação é convenientemente realizada em um solvente adequado (por exemplo 1,4-dioxano) na presença de uma base (por exemplo *terc*-butóxido de sódio) e um equivalente de amina (por exemplo imina de benzofenona) e opcionalmente na presença de um catalisador adequado (por exemplo Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio) e ligando (BINAP) a uma temperatura adequada (por exemplo uma temperatura na gama de cerca de 80-100 °C).

[00140] O composto da Fórmula (III) por exemplo pode ser também preparado pela reação de um composto da Fórmula (VIII):



(VIII)

onde A^1, A^2 e A^3 são como definidos em qualquer uma das modalidades no presente documento e PG representa um grupo protetor adequado, por exemplo BOC ou imina de benzofenona. A reação é convenientemente realizada em um solvente adequado (por exemplo metanol) na presença de um ácido (ácido clorídrico) a uma temperatura adequada (por exemplo uma temperatura na gama de cerca de 20 °C).

[00141] Os compostos das Fórmulas (III), (VI), (VII) e (VIII) podem ser preparados por métodos similares àqueles mostrados na seção dos Exemplos.

[00142] Será apreciado que certos dos vários substituintes anelares nos compostos da presente invenção podem ser introduzidos por reações de substituição aromática padrão ou gerados por modificações convencionais de grupos funcionais antes dos, ou imediatamente após os, processos mencionados acima e, como tal, estão incluídos no aspecto de processo da invenção. Por exemplo, os compostos da Fórmula (I) podem ser convertidos em compostos adicionais da Fórmula (I) por reações de substituição aromática padrão ou por modificações convencionais de grupos funcionais. Tais reações e modificações incluem, por exemplo, introdução de um substituinte por meio de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e condições reacionais para tais procedimentos são bem conhecidos na técnica química. Exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um haleto de alquila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio.

Exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro em um grupo amino por, por exemplo, hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio em alquilsulfinila ou alquilsulfonila.

[00143] Será também apreciado que em algumas das reações mencionadas no presente documento pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os casos onde a proteção é necessária ou desejável e métodos adequados para proteção são conhecidos dos peritos na técnica. Grupos protetores convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T.W. Green, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, 1991). Assim, se os reagentes incluírem grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi, pode ser desejável proteger o grupo em algumas das reações mencionadas no presente documento.

[00144] Os compostos das Fórmulas (I), (II) e (III), e quaisquer intermediários usados para preparar estes, podem ser preparados por métodos similares àqueles mostrados na seção dos Exemplos.

Ensaios Biológicos

[00145] Os seguintes ensaios foram usados para se medirem os efeitos dos compostos descritos no presente documento: a) ensaio de potência de enzima DNAPK; b) ensaio de potência celular de DNAPK. Durante a descrição dos ensaios, geralmente:

i. As seguintes abreviaturas foram usadas; DMSO = Sulfóxido de Dimetila; DTT = Ditiotreitol; EDTA = Ácido Etilenodiaminatetraacético, TR-FRET = Transferência de Energia de Ressonância por Fluorescência Resolvida no Tempo, ATP = Adenosina trifosfato, DTT = Ditiotreitol, DNA = Ácido desoxirribonucleico, HEPES = ácido (2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfônico

ii. O valor de IC_{50} foi a concentração de composto de teste

que inibiu 50% da atividade biológica.

Ensaio a): Ensaio de potência de enzima DNAPK (enz DNA-PK)

[00146] A atividade inibidora de compostos contra DNAPK foi determinada por TR-FRET medindo um substrato de peptídeo marcado fluorescente se convertendo em um produto fosforilado. O substrato de peptídeo fluorescentemente marcado foi adquirido a partir da Thermo Fisher Scientific. Curvas de concentração de composto-resposta meio-log com 12 pontos, com uma concentração de topo de 100 μM, foram geradas a partir de estoques a 10 mM de composto solubilizado em DMSO usando um Echo 555 (Labcyte Inc., Sunnyvale, CA). Todos os ensaios foram realizados em placas de baixo volume com 1536 poços da Greiner (Greiner Bio-One, RU), em um volume de reação total de 3 μL e concentração final de DMSO a 1% (v/v). As enzimas e substratos foram adicionados separadamente às placas com composto e incubados à temperatura ambiente. A reação de cinase foi depois extinta pela adição de 3 μL de tampão de paragem. As placas de ensaio paradas foram lidas usando um BMG Pherastar. Os valores de IC_{50} foram calculados usando um *software* Screener® da Genedata (Genedata, Inc., Basileia, Suíça).

[00147] A proteína DNAPK humana de comprimento total foi purificada a partir de um extrato celular de HeLa por permuta iônica. Inicialmente, a proteína DNAPK foi incubada com composto durante 30 minutos à temperatura ambiente em tampão de reação (Hepes a 50 mM pH 7,5, Brij-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM, EGTA a 1 mM, DTT a 1 mM, DNA de Timo de Bezerro a 2 μg/mL). A reação foi depois iniciada pela adição de ATP e substrato de peptídeo fluorescentemente marcado (Fluoresceína-EPPLSQEAFADLWKK, Thermo Fisher Scientific). A reação de cinase (ATP a 18 μM, DNAPK a 35 pM, substrato de peptídeo a 1,6 μM) foi extinta após 40 minutos pela adição de 3 μL de tampão de paragem (Tris a 20 mM pH 7,5, azida de sódio a 0,02%,

Nonidet-P40 a 0,01%, EDTA a 20 µm, Tb Anticorpo anti-fosfo-p53 [Ser15] a 4 nM). A reação foi incubada durante uma hora adicional e as placas foram lidas em um BMG Pherastar.

[00148] Os dados foram analisados e os valores de IC_{50} foram calculados usando *software* Screener® da Genedata (Genedata, Inc., Basileia, Suíça). Os valores de pIC_{50} foram calculados como o logaritmo negativo da concentração molar de composto requerida para 50% de redução na resposta medida.

b) Ensaio de potência celular de DNAPK (célula DNA-PK)

[00149] Compostos ou DMSO (sulfóxido de dimetila) foram dispensados a partir de placas fonte contendo compostos a 10 mM em DMSO a 100% (v/v) ou DMSO a 100%, diretamente em placas de ensaio celular usando um Dispensador acústico Echo 555 (Labcyte Inc™). Estoques de compostos a 10 mM foram diluídos 1:100 usando um manuseador de líquidos de ponta fixa e 96 cabeças VPrep da Agilent (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) para dar quatro diluições intermédias (10 mM, 100 µM, 1 µM, 10 nM). Esta placa de diluição intermédia 1:100 foi depois usada pelo Echo para dispensar compostos e DSMO diretamente nas placas celulares com uma gama de doses de 12 pontos (30, 10, 3,125, 1,25, 0,3, 0,1, 0,03125, 0,0125, 0,003, 0,001, 0,0003125, 0,00003 µM) de modo a se calcularem os valores de IC_{50} dos compostos, com uma concentração total de DMSO no ensaio de 0,3% (v/v).

[00150] O ensaio ELISA celular de DNAPK foi realizado na linha de células A549. As células A549 foram cultivadas em meios celulares compostos por MEM-F12 (Meio Essencial Mínimo F12 Sigma #D6421), Soro Fetal de Vitelo a 10% (v/v) e L-Glutamina a 200 mM e 1% (v/v). Após coleta, as células foram dispensadas em placas Costar de 384 poços, pretas (#3712, Corning) para dar 15.000 células por poço em um volume total de 40 uL de meios celulares e foram incubadas

durante a noite a 37 °C, umidade relativa a 90% e CO_2 a 5% em uma incubadora rotativa. As placas de ELISA de 384 poços de elevada ligação todas pretas 781077 da Greiner foram revestidas com anticorpo contra DNAPK a 0,5 µg/mL (Abcam #ab1832) em PBS/A durante a noite a 4 °C. No dia seguinte, as placas de ELISA da Greiner foram lavadas 3x com PBS-T e bloqueadas com BSA/PBS a 3% durante ~2 h, antes de uma lavagem adicional 3x com PBS-T.

[00151] Os compostos de teste e controles de referência foram doseados diretamente em placas celulares usando um dispensador acústico Echo 555 da Labcyte. As placas celulares foram depois incubadas durante 1 h a 37 ºC antes de receberem uma dose de radiação de 8 Gy (XRAD 320, altura da tabela 65). As células foram incubadas durante 1 h adicional antes da remoção dos meios celulares. Tampão de lise (preparação interna com adição de comprimidos de *cocktail* de inibidores de protease, Roche # 04 693 116 001 e comprimidos de inibidores de fosfatase, Roche #04906837001) foi dispensado a 25 µL/poço e as placas foram incubadas a 4 °C durante 30 min. Lisatos celulares (20 µL/poço) foram transferidos para as placas de ELISA revestidas com anticorpo contra DNAPK usando uma plataforma de manuseamento líquido Felix da CyBio e as placas de ELISA foram incubadas a 4 °C durante a noite.

[00152] No dia seguinte, as placas de ELISA foram lavadas 3x com PBS-T e dispensadas com anticorpo contra pS2056-DNAPK interno (0,5 µg/mL em BSA/PBS a 3%) a 20 uL/poço. As placas foram incubadas com anticorpo durante 2 h à temperatura ambiente (ta) antes de lavagem 3x com PBS-T. Anticorpo secundário anti-HRP de coelho de cabra (diluição 1:2000 em BSA/PBS a 3%; Cell Signaling #7074) foi dispensado a 20 µL/poço e as placas foram incubadas à ta durante 1 h antes de lavagem 3x com PBS-T.

[00153] Solução de Substrato de Trabalho QuantaBlu (Thermo Sci-

entific #15169, preparada de acordo com as instruções do fabricante) foi dispensada a 20 µL/poço e as placas foram incubadas à ta durante 1 h antes de uma dispensa de 20 µL/poço adicional com Solução de Paragem QuantaBlu proporcionada dentro do estojo (Thermo Scientific #15169). A intensidade de fluorescência de poços individuais foi determinada usando um leitor de placas EnVision da PerkinElmer.

[00154] Os dados foram analisados e os valores de IC_{50} foram calculados usando *software* Screener® da Genedata (Genedata, Inc., Basileia, Suíça). Os valores de pIC_{50} foram calculados como o logaritmo negativo da concentração molar de composto requerida para 50% de redução na resposta medida.

c) Ensaio de enzima TTK

[00155] A atividade inibidora de compostos contra TTK foi determinada em um ensaio de Ligação de Cinase LanthaScreen® Eu operado pela ThermoFisher Scientific como parte do seu Serviço de Perfil de Cinase Bioquímica SelectScreen®. O formato de ensaio de Ligação de Cinase LanthaScreen® Eu usa ligação de um conjugado de Alexa Fluor® ou "traçador" a uma cinase, que é detectada por adição de um anticorpo antimarcador marcado com Eu. A ligação do traçador e anticorpo e uma cinase resulta em um elevado grau de FRET, ao passo que a deslocalização do traçador com um inibidor de cinase resulta em uma perda de FRET. O grau de FRET medido no ensaio é usado para se determinar a ligação de um composto.

[00156] Curvas de concentração de composto-resposta com diluição de três vezes com 10 pontos, com uma concentração de topo de 10 µM, foram geradas a partir de estoques a 10 mM de composto solubilizado em DMSO. Todos os ensaios foram realizados em placas de 384 poços da Greiner de baixo volume, brancas (cat. #784207, Greiner), em um volume de reação total de 16 µL e concentração final de DMSO a 1% (v/v). 3,84 µL de Tampão de Cinase (HEPES a 50 mM pH

7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM, EGTA a 1 mM), 8 µL de 2x mistura de Cinase/Anticorpo (concentrações finais TTK a 5 nM, Eu-anti-GST a 2 nM, preparado em Tampão de Cinase) e 4 µL de 4x Solução de Traçadora marcada com AlexaFluor® (concentrações finais Traçador 236 a 30 nM, preparado em Tampão de Cinase) foram adicionados separadamente às placas de compostos, colocados em um agitador de placas durante 30 seg. e, depois, incubados durante 60 mins à temperatura ambiente. As placas foram depois lidas usando um leitor de placas de fluorescência. Os valores de IC_{50} foram calculados usando *software* XLfit (IDBS Ltd, Surrey, RU), com a curva ajustada ao número de modelo 205 (modelo de dose-resposta sigmoidal).

d) Ensaios de enzima Aurora-A, Aurora-B, JAK1, JAK2, JAK3

[00157] A atividade inibidora de compostos contra AURKA, AURKB, JAK1, JAK2 e JAK3 foi determinada em ensaios Z'-LYTE® operados pela ThermoFisher Scientific como parte do seu Serviço de Perfil de Cinase Bioquímica SelectScreen®. O formato de ensaio bioquímico Z´-LYTE® usa um formato de enzima acoplada, baseado na fluorescência e é baseado na sensibilidade diferencial de peptídeos fosforilados e não fosforilados à clivagem proteolítica. O substrato de peptídeo é marcado com dois fluoróforos — um em cada extremidade — que constituem um par de FRET. Na reação principal, a cinase transfere o gama-fosfato de ATP para um resíduo único de tirosina, serina ou treonina em um FRET-peptídeo sintético. Na reação secundária, uma protease sítio-específica reconhece e cliva FRET-peptídeos não fosforilados. A fosforilação de FRET-peptídeos suprime a clivagem pelo Reagente de Desenvolvimento. A clivagem perturba a FRET entre os fluoróforos dadores (*i.e.*, coumarina) e aceitadores (*i.e.*, fluoresceína) no FRET-peptídeo, ao passo que os FRET-peptídeos fosforilados, não clivados mantêm a FRET. Um método ratiométrico, que calcula a razão (a Razão de Emissão) entre emissão do dador e emissão do acei-

tador após excitação do fluoróforo dador a 400 nm, é usado para quantificar o progresso da reação. Ambos os FRET-peptídeos clivados e não clivados contribuem para os sinais de fluorescência e, portanto, para a Razão de Emissão. A extensão de fosforilação no FRET-peptídeo pode ser calculada a partir da Razão de Emissão. A Razão de Emissão permanecerá baixa se o FRET-peptídeo for fosforilado (*i.e.*, nenhuma inibição de cinase) e será elevada se o FRET-peptídeo não for fosforilado (*i.e.*, inibição de cinase).

[00158] Curvas de concentração de composto-resposta com diluição de três vezes com 10 pontos, com uma concentração de topo de 10 μM, foram geradas a partir de estoques a 10 mM de composto solubilizado em DMSO. Todos os ensaios foram realizados em placas de 384 poços da Corning de baixo volume, sem ligação, pretas (cat. #4514, Corning), em um volume de reação total de 10 μL e concentração final de DMSO a 1% (v/v). 2,4 μL de Tampão de Cinase (HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM, EGTA a 1 mM), 5 μL de 2x mistura Peptídeo/Cinase (detalhada em baixo para cada cinase) e 2,5 μL de 4x Solução de ATP (preparada em Tampão de Cinase) foram adicionados separadamente às placas de compostos, colocados em um agitador de placas durante 30 seg. e, depois, incubados durante 60 mins à temperatura ambiente. A reação de cinase foi depois extinta pela adição de 5 μL de Reagente de Desenvolvimento (propriedade da ThermoFisher Scientific). As placas de ensaio foram colocadas em um agitador de placas durante 30 seg, incubadas durante 60 mins à temperatura ambiente e depois lidas usando um leitor de placas de fluorescência. Os valores de IC_{50} foram calculados usando *software* XLfit (IDBS Ltd, Surrey, RU), com a curva ajustada ao número de modelo 205 (modelo de dose-resposta sigmoidal).

[00159] **Aurora A (AurA):** A mistura de 2X AURKA (Aurora A)/Ser/Thr 01 (propriedade da ThermoFisher Scientific) foi preparada

em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. A Reação de Cinase Final de 10 µL consistiu em AURKA (Aurora A) a 15 nM, Ser/Thr 01 a 2 µM e ATP (Km ap) a 10 µM em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. Após incubação da Reação de Cinase durante 1 hora, 5 µL de uma diluição 1:4096 de Reagente de Desenvolvimento foram adicionados.

[00160] **Aurora B (AurB):** A mistura de 2X AURKB (Aurora B)/Ser/Thr 01 (propriedade da ThermoFisher Scientific) foi preparada em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. A Reação de Cinase Final de 10 µL consistiu em AURKB (Aurora B) a 23 nM, Ser/Thr 01 a 2 µM e ATP (K_m ap medida como ATP a 81 µM) a 75 µM em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. Após incubação da Reação de Cinase durante 1 hora, 5 µL de uma diluição 1:4096 de Reagente de Desenvolvimento foram adicionados.

[00161] **JAK1.** A mistura de 2X JAK1/Tyr 06 (propriedade da ThermoFisher Scientific) foi preparada em HEPES a 50 mM pH 6,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM, NaN_3 a 0,02%. A Reação de Cinase Final de 10 µL consistiu em JAK1 a 74 nM, Tyr 06 a 2 µM e ATP (K_m ap medida como ATP a 87 µM) a 75 µM em HEPES a 50 mM pH 7,0, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM, NaN_3 a 0,01%. Após incubação da Reação de Cinase durante 1 hora, 5 µL de uma diluição 1:128 de Reagente de Desenvolvimento foram adicionados.

[00162] **JAK2.** A mistura de 2X JAK2/Tyr 06 (propriedade da ThermoFisher Scientific) foi preparada em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. A Reação de Cinase Final de 10 µL consistiu em JAK2 a 0,27 nM, Tyr 06 a 2 µM e ATP (K_m ap medida como ATP a 31 µM) a 25 µM em HEPES a 50 mM pH 7,5,

BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. Após incubação da Reação de Cinase durante 1 hora, 5 µL de uma diluição 1:128 de Reagente de Desenvolvimento foram adicionados.

[00163] **JAK3.** A mistura de 2X JAK3/Tyr 06 (propriedade da ThermoFisher Scientific) foi preparada em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. A Reação de Cinase Final de 10 µL consistiu em JAK3 a 2,4 nM, Tyr 06 a 2 µM e ATP (K_m ap medida como ATP a 14 µM) a 10 µM em HEPES a 50 mM pH 7,5, BRIJ-35 a 0,01%, $MgCl_2$ a 10 mM e EGTA a 1 mM. Após incubação da Reação de Cinase durante 1 hora, 5 µL de uma diluição 1:128 de Reagente de Desenvolvimento foram adicionados.

[00164] Os exemplos foram testados nos ensaios acima e os seguintes dados foram observados (os dados mostrados são a média aritmética dos valores de pIC_{50} observados a partir de duas ou mais experiências).

Ex.	pIC_{50} de enz DNA-PK	pIC_{50} de célula DNA-PK	PIC_{50} de enz TTK	pIC_{50} de enz JAK1	pIC_{50} de enz JAK2	pIC_{50} de enz JAK3	pIC_{50} de enz AurA	pIC_{50} de enz AurB
1	10,0	6,7	5,9	<5	<5,2	<5	<5	<5
2	9,8	7,3	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
3	>10	7,2	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
4	9,0	6,6	6,0	<5	<5	<5	<5	<5
5	9,1	7,0	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
6	>10	8,3	7,2	<5	<5	<5	<5	<5
7	>10	7,3	6,9	<5	<5	<5	<5	<5
8	>10	8,0	6,2	<5	<5	<5	<5	<5
9	>10	8,1	6,1	<5	<5	<5	<5,1	<5
10	>10	8,0	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
11	9,8	7,7	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
12	>10	7,7	6,3	<5	<5	<5	<5	<5
13	9,7	7,8	6,5	<5	<5	<5	<5	<5
14	>10	8,0	7,0	<5	<5	<5	<5	<5

Ex.	pIC_{50} de enz DNA-PK	pIC_{50} de célula DNA-PK	PIC_{50} de enz TTK	pIC_{50} de enz JAK1	pIC_{50} de enz JAK2	pIC_{50} de enz JAK3	pIC_{50} de enz AurA	pIC_{50} de enz AurB
15	>10	7,8	6,6	<5	<5	<5	<5	<5
16	>10	7,8	6,7	<5	<5	<5	<5	<5
17	>10	7,0	6,5	<5	<5	<5	<5	<5
18	9,6	7,3	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
19	9,8	7,6	6,7	<5	<5	<5	<5	<5
20	10,0	7,7	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
21	>10	7,8	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
22	9,8	7,6	5,5	<5	<5	<5	<5	<5
23	9,4	7,2	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
24	9,1	7,1	5,6	<5	<5	<5	<5	<5
25	9,7	7,4	6,2	<5	<5	<5	<5	<5
26	9,8	7,4	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
27	>10	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
28	>10	7,8	6,1	<5	<5	<5	5,3	<5
29	>10	7,6	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
30	9,9	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
31	9,9	7,6	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
32	>10	7,7	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
33	9,3	6,9	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
34	>10	7,5	5,3	<5	<5	<5	<5	<5
35	>10	7,4	5,9	<5	<5	5,2	<5	<5
36	9,7	7,5	6,0	<5	<5,1	<5	<5	<5
37	9,2	6,5	5,7	<5	<5	<5	<5	<5
38	8,0	5,5	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
39	9,0	7,1	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
40	9,5	6,8	5,8	<5	<5	<5,1	<5	<5
41	8,6	6,2	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
42	8,9	6,5	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5
43	7,8	5,7	<5	<5	<5	<5	<5	<5
44	8,5	6,7	<5,1	<5	<5	<5	<5	<5

Ex.	pIC_{50} de enz DNA-PK	pIC_{50} de célula DNA-PK	PIC_{50} de enz TTK	pIC_{50} de enz JAK1	pIC_{50} de enz JAK2	pIC_{50} de enz JAK3	pIC_{50} de enz AurA	pIC_{50} de enz AurB
45	9,2	7,0	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
46	8,1	6,2	5,4	<5	<5	<5	<5	<5
47	9,0	6,7	5,8	<5	<5	<5	<5	<5
48	9,0	6,5	5,9	<5	<5	<5	<5	<5
49	8,8	6,6	5,7	<5	<5	<5	<5	<5
50	8,4	6,4	5,2	<5	<5	<5	<5	<5
51	>10	7,9	6,4	<5	<5	<5	<5	<5
52	9,3	7,0	5,6	<5	<5	<5,1	<5	<5

[00165] A partir dos dados medidos pode ser visto que os Exemplos são inibidores de DNA-PK que são seletivos contra estes alvos particulares - TTK, JAK1, JAK2, JAK3, Aurora A, Aurora B. A comparação dos valores de pIC_{50} de enzima indicam que os Exemplos têm >2,5 unidades log de seletividade de DNA-PK pelos outros alvos mostrados. Isto equivale a >300x de vezes de seletividade entre os valores de IC_{50}.

[00166] Além do mais, certos inibidores de DNA-PK da Fórmula (I) mostram bom volume de distribuição e, consequentemente, podem ter uma meia-vida mais longa *in vivo,* em particular, quando R^1 é um grupo básico, por exemplo onde R^1 é pirrolidinila ou piperidinila. A meia-vida mais longa significa que estes compostos podem ser úteis para certos cenários de terapia de combinação.

[00167] Os dados farmacocinéticos para os Exemplos 44 e 52 são mostrados na Tabela D. Os dados foram obtidos da coleta de plasma até 24 h após uma dose aguda de um composto da Fórmula (I) para ratos han wistar ou cães *beagle*. Os ratos han wistar foram doseados com: i) Exemplo 44 como uma dose intravenosa de 1 mg/kg (água desionizada a 100%, pH ajustado até 3,96 usando HCl a 1 M) ou uma dose oral de 5 mg/kg (DMSO a 5%/SBE-B-CD a 95% (30% p/v) em água, pH ajustado até 3,87 usando HCl a 1 M) ou ii) Exemplo 52 como

uma dose intravenosa de 0,5 mg/kg (DMSO a 5%/SBE-B-CD a 95% (30% p/v) em água) ou uma dose oral de 1 mg/kg ((HPMC a 0,5%/TWEEN a 0,1% em água) a 100%). Os cães *beagle* foram dosados com: i) Exemplo 44 (DMSO/SBE-B-CD a 95% (30% p/v) em água para ambas as vias de administração) como uma dose intravenosa de 0,5 mg/kg ou uma dose oral de 1 mg/kg ou ii) Exemplo 52 como uma dose intravenosa de 0,5 mg/kg (DMSO a 5%/SBE-B-CD a 95% (30% p/v) em água) ou uma dose oral de 1 mg/kg ((HPMC a 0,5%/TWEEN a 0,1% em água) a 100%).

Tabela D

	Exemplo 44	**Exemplo 52**
PK Discreta Rato:		
eliminação (CL)	13 mL/min/kg	12,2 mL/min/kg
volume de distribuição (V)	3,4 L/kg	1,65 L/kg
t½ oral	3,9 h	3,6 h
t½ iv	4,3 h	4,6 h
PK Discreta Cão:		
eliminação (CL)	7,5 mL/min/kg	16 mL/min/kg
volume de distribuição (V)	7,8 L/kg	5,4 L/kg
t½ oral	não determinado	6,3 h
t½ iv	15 h	6,2 h

[00168] Os compostos podem ser adicionalmente selecionados com base em propriedades biológicas ou físicas adicionais que podem ser medidas por técnicas conhecidas na técnica e que podem ser usadas na avaliação ou seleção de compostos para aplicação terapêutica ou profilática.

[00169] Em resultado de sua atividade inibidora de DNA-PK é esperado que os compostos da Fórmula (I), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, sejam úteis em terapia.

[00170] Conformemente, os compostos da presente invenção têm valor como agentes antitumorais. Particularmente, os compostos da

presente invenção têm valor como agentes antiproliferativos, apoptóticos e/ou anti-invasivos na contenção e/ou tratamento de doença tumoral sólida e/ou líquida. Particularmente é esperado que os compostos da presente invenção sejam úteis na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são sensíveis à inibição de DNA-PK. Adicionalmente é esperado que os compostos da presente invenção sejam úteis na prevenção ou tratamento daqueles tumores que são mediados sozinhos ou em parte por DNA-PK. Os compostos podem ser assim usados para produzir um efeito inibidor da enzima DNA-PK em um animal de sangue quente com necessidade de tal tratamento.

[00171] Como indicado no presente documento, os inibidores de DNA-PK devem ter valor terapêutico para o tratamento de doenças proliferativas tais como câncer e em particular tumores sólidos e suas metástases e tumores hematológicos.

[00172] Os efeitos anticancerosos que são conformemente úteis no tratamento de câncer em um paciente incluem, mas não estão limitados a, efeitos antitumorais, taxa de resposta, tempo até à progressão da doença e taxa de sobrevivência. Os efeitos antitumorais de um método de tratamento da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, inibição do crescimento tumoral, retardamento do crescimento tumoral, regressão do tumor, encolhimento do tumor, tempo aumentado para recrescimento do tumor após cessação do tratamento, desaceleração da progressão da doença. Os efeitos anticancerosos incluem tratamento profilático bem como tratamento de doença existente.

[00173] Onde "câncer" é mencionado, isto inclui tanto câncer não metastático como câncer metastático, tal que o tratamento de câncer envolva tratamento tanto de tumores primários como de metástases tumorais.

[00174] "Atividade inibidora de DNA-PK" se refere a uma diminuição na atividade de DNA-PK como uma resposta direta ou indireta à pre-

sença de um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, em relação à atividade de DNA-PK na ausência de composto da Fórmula (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Uma tal diminuição da atividade pode ser devida à interação direta do composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, com DNA-PK, ou devida à interação do composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, com um ou mais outros fatores que por seu turno afetam a atividade de DNA-PK. Por exemplo, o composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, pode diminuir DNA-PK por ligação direta à DNA-PK, fazendo com que (diretamente ou indiretamente) outro fator diminua a atividade de DNA-PK ou por diminuição (direta ou indireta) da quantidade de DNA-PK presente na célula ou organismo

[00175] É pretendido que o termo "terapia" tenha seu significado normal de lidar com uma doença de modo a aliviar inteiramente ou parcialmente um, alguns ou todos de seus sintomas ou para corrigir ou compensar a patologia subjacente. O termo "terapia" inclui também "profilaxia" a não ser que existam indicações específicas em contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser interpretados de uma maneira correspondente.

[00176] É pretendido que o termo "profilaxia" tenha seu significado normal e inclua profilaxia primária para evitar o desenvolvimento da doença e profilaxia secundária por meio do que a doença já se desenvolveu e o paciente está temporariamente ou permanentemente protegido contra exacerbação ou agravamento da doença ou o desenvolvimento de novos sintomas associados à doença.

[00177] O termo "tratamento" é usado sinonimamente com "terapia". Similarmente, o termo "tratar" pode ser considerado como "aplicação de terapia" onde "terapia" é como definida no presente documento.

[00178] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

[00179] Em uma modalidade é proporcionado o uso do composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento.

[00180] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença mediada por DNA-PK. Em uma modalidade, a referida doença mediada por DNA-PK é câncer. Em uma modalidade, o referido câncer é um câncer sólido ou hematológico. Em uma modalidade, o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer hematológico, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00181] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer.

[00182] Em uma modalidade é proporcionado o uso do composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por DNA-PK. Em uma modalidade, a referida doença mediada por DNA-PK é câncer. Em uma modalidade, o referido câncer é um câncer sólido ou hematológico. Em uma modalidade, o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer hematológico, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00183] Em uma modalidade é proporcionado o uso do composto

da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[00184] Em uma modalidade é proporcionado um método para tratamento de uma doença na qual a inibição de DNA-PK é benéfica em um animal de sangue quente com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, a referida doença é câncer. Em uma modalidade, o referido câncer é um câncer sólido ou hematológico. Em uma modalidade, o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer hematológico, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00185] Em uma modalidade é proporcionado um método para tratamento de câncer em um animal de sangue quente com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00186] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade de um composto da Fórmula (I) como descrito em qualquer uma das modalidades no presente documento que é eficaz a proporcionar "terapia" em um sujeito ou a "tratar" uma doença ou disfunção em um sujeito. No caso de câncer, a quantidade terapeuticamente eficaz pode provocar qualquer uma das mudanças observáveis ou mensuráveis em um sujeito como descrito na definição de "terapia", "tratamento" e "profilaxia" acima. Por exemplo, a quantidade eficaz pode reduzir o número de células cancerosas ou tumorais; reduzir o tamanho global do tumor; inibir ou parar a infiltração de células tumorais em órgãos periféricos incluindo, por exemplo, o tecido mole e osso;

inibir e parar metástases tumorais; inibir e parar o crescimento tumoral; aliviar em certa medida um ou mais dos sintomas associados ao câncer; reduzir a morbidez e a mortalidade; melhorar a qualidade de vida; ou uma combinação de tais efeitos. Uma quantidade eficaz pode ser uma quantidade suficiente para diminuir os sintomas de uma doença responsiva à inibição da atividade de DNA-PK. Para a terapia de câncer, a eficácia *in vivo* pode, por exemplo, ser medida por avaliação da duração da sobrevivência, tempo até à progressão da doença (TTP), as taxas de resposta (RR), duração da resposta e/ou qualidade de vida. Como reconhecido pelos peritos na técnica, as quantidades eficazes podem variar dependendo da via de administração, uso de excipientes e couso com outros agentes. Por exemplo, onde é usada uma terapia de combinação, a quantidade do composto da Fórmula (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável descrito em este relatório descritivo e a quantidade do(s) outro(s) agente(s) farmaceuticamente ativo(s) são, quando combinadas, eficazes em conjunto para tratar uma disfunção visada no paciente animal. Em este contexto, as quantidades combinadas estão em uma "quantidade terapeuticamente eficaz" se forem, quando combinadas, suficientes para diminuir os sintomas de uma doença responsiva à inibição da atividade de DNA-PK como descrito acima. Tipicamente, tais quantidades podem ser determinadas por um perito na técnica por, por exemplo, começo com a gama de dosagens descrita em este relatório descritivo para o composto da Fórmula (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável e uma gama(s) de dosagens aprovada(s) ou de outro modo publicada(s) do(s) outro(s) composto(s) farmaceuticamente ativo(s).

[00187] "Animais de sangue quente" incluem, por exemplo, humanos.

[00188] Em uma modalidade é proporcionado um método para tratamento de câncer em um animal de sangue quente com necessidade

de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o referido câncer é um câncer sólido ou hematológico. Em uma modalidade, o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer hematológico, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00189] Em qualquer modalidade onde o câncer é mencionado em um sentido geral, o referido câncer pode ser um câncer sólido ou um câncer hematológico, por exemplo câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00190] O tratamento anticanceroso descrito em este relatório descritivo pode ser útil como uma terapia única ou pode envolver, adicionalmente à administração do composto da Fórmula (I), cirurgia convencional, radioterapia ou quimioterapia ou uma combinação de tais terapias adicionais. Tal cirurgia, radioterapia ou quimioterapia convencional pode ser administrada simultaneamente, sequencialmente ou separadamente para tratamento com o composto da Fórmula (I).

[00191] Onde é administrada uma terapia de combinação "simultaneamente", esta inclui um tratamento de um paciente com uma forma de dosagem única (por exemplo, um comprimido) compreendendo tanto um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como uma substância anticancerosa adicional; e também a dosagem simultânea de formas de dosagem separadas, cada uma delas compreendendo separadamente um dos parceiros de combinação respectivos.

[00192] Onde é administrada uma terapia de combinação "sequencialmente" ou "separadamente", esta inclui tratamento de um paciente com uma primeira forma de dosagem (por exemplo, um comprimido) compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, seguido por tratamento do mesmo paciente com uma segunda forma de dosagem compreendendo uma substância anticancerosa adicional; ou tratamento de um paciente com uma forma de dosagem única (por exemplo, um comprimido) compreendendo uma substância anticancerosa particular, seguido por tratamento do mesmo paciente com uma segunda forma de dosagem compreendendo um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. O intervalo entre as doses sequenciais ou separadas pode ser julgado por um profissional qualificado com referência à informação nesta especificação.

[00193] A radioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de terapia:

i. Terapia com radiação externa usando radiação eletromagnética e terapia com radiação intraoperatória usando radiação eletromagnética;

ii. Terapia com radiação interna ou braquiterapia; incluindo terapia com radiação intersticial ou terapia com radiação intraluminal; ou

iii. Terapia com radiação sistêmica, incluindo mas não se limitando a iodo 131 e estrôncio 89.

[00194] Portanto, em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e radioterapia, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é adminis-

trado em combinação com radioterapia.

[00195] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e radioterapia, para uso no tratamento simultâneo, separado ou sequencial de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com radioterapia. Em uma modalidade é proporcionado um método de tratamento de câncer em um animal de sangue quente que está com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e radioterapia, em que os compostos da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e a radioterapia são eficazes em conjunto na produção de um efeito anticanceroso.

[00196] Em uma modalidade é proporcionado um método de tratamento de câncer em um animal de sangue quente que está com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e administração simultânea, separada ou sequencial de radioterapia, em que o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e a radioterapia são eficazes em conjuntos na produção de um efeito anticanceroso. Em uma modalidade, o câncer é um câncer sólido.

[00197] Em qualquer modalidade, a radioterapia é selecionada do grupo consistindo em uma ou mais das categorias de radioterapia listadas sob os pontos (i) - (iii) acima.

[00198] A quimioterapia pode incluir uma ou mais das seguintes categorias de substâncias antitumorais:

i. fármacos antiproliferativos/antineoplásicos e suas combinações, como usados em oncologia médica, tais como antibióticos antitumorais (por exemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, pirarrubicina, daunomicina, valrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina, amrubicina e mitramicina); e inibidores da topoisomerase (por exemplo epipodofilotoxinas como etoposídeo e teniposídeo, amsacrina, irinotecano, topotecano e camptotecina);

ii. inibidores de mecanismos de reparação do DNA tais como CHK cinase; inibidores de ATM (tais como AZD0156 e AZD1390); inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase (inibidores de PARP, incluindo olaparib); inibidores de ATR cinase (tais como cerelasertib/AZD6738); e inibidores de WEE1 cinase (tais como adavosertib/AZD1775/MK-1775); e

iii. abordagens de imunoterapia, incluindo por exemplo abordagens *ex vivo* e *in vivo* para aumentar a imunogenicidade das células tumorais do paciente, tais como anticorpos bloqueadores para PD-L1 (por exemplo durvalumab/MEDI4736).

[00199] Portanto, em uma modalidade, é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma substância antitumoral adicional, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado em combinação com uma substância antitumoral adicional. Em uma modalidade existe uma substância antitumoral adicional. Em uma modalidade existem duas substâncias antitumorais adicionais. Em uma modalidade existem três ou mais substâncias antitumorais adicionais.

[00200] Em uma modalidade é proporcionado um composto da

Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma substância antitumoral adicional para uso no tratamento simultâneo, separado ou sequencial de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com uma substância antitumoral adicional.

[00201] Em uma modalidade é proporcionado um método de tratamento de câncer em um animal de sangue quente que está com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de um composto da Fórmula (I), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma substância antitumoral adicional, em que as quantidades do composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e da substância antitumoral adicional são eficazes em conjunto na produção de um efeito anticanceroso.

[00202] Em uma modalidade é proporcionado um método de tratamento de câncer em um animal de sangue quente que está com necessidade de tal tratamento, que compreende administração ao referido animal de sangue quente de um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e a administração simultânea, separada ou sequencial de pelo menos uma substância antitumoral adicional ao referido animal de sangue quente, em que as quantidades do composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e da substância antitumoral adicional são eficazes em conjunto na produção de um efeito anticanceroso.

[00203] Em qualquer modalidade, a substância antitumoral adicional é selecionada do grupo consistindo em uma ou mais das substâncias antitumorais listadas sob os pontos (i) - (iii) acima.

[00204] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um agente antineoplásico para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado em combinação com pelo menos um agente antineoplásico Em uma modalidade, o agente antineoplásico é selecionado da lista de agentes antineoplásicos no ponto (i) acima.

[00205] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um agente antineoplásico para uso no tratamento simultâneo, separado ou sequencial de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com pelo menos um agente antineoplásico. Em uma modalidade, o agente antineoplásico é selecionado da lista de agentes antineoplásicos no ponto (i) acima.

[00206] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma substância antitumoral adicional selecionada do grupo consistindo em doxorrubicina ou doxorrubicina lipossomal, olaparib, AZD6738 e AZD0156, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado em combinação com pelo menos uma substância antitumoral adicional selecionada do grupo consistindo em doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, olaparib, AZD6738 e AZD0156.

[00207] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos uma substância antitumoral adicional selecionada do grupo consistindo em doxorrubicina ou doxorrubicina lipossomal, olaparib, AZD6738 e AZD0156, para uso no tratamento simultâneo, separado ou sequencial de câncer. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com pelo menos uma substância antitumoral adicional selecionada do grupo consistindo em doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, olaparib, AZD6738 e AZD0156.

[00208] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado em combinação com olaparib. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com olaparib.

[00209] Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado em combinação com doxorrubicina ou doxorrubicina lipossomal. Em uma modalidade é proporcionado um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento do câncer, onde o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, é administrado simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com do-

xorrubicina ou doxorrubicina lipossomal.

[00210] Em uma modalidade é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I) e pelo menos uma substância antitumoral adicional. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende também pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00211] Em uma modalidade é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I) e pelo menos uma substância antitumoral adicional, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende também pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00212] De acordo com uma modalidade adicional é proporcionado um estojo compreendendo:

a) Um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem unitária;

b) Uma substância antitumoral adicional em uma forma de dosagem unitária adicional;

c) Meios recipientes para contenção das referidas primeira forma de dosagem e forma de dosagem adicional; e opcionalmente

d) Instruções para uso.

[00213] Em uma modalidade, a substância antitumoral compreende um agente antineoplásico.

[00214] Em qualquer modalidade onde um agente antineoplásico é mencionado, o agente antineoplásico é um ou mais dos agentes listados sob o ponto (i) acima.

[00215] Os compostos da Fórmula (I), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser administrados como composições farmacêuticas, compreendendo um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[00216] Portanto, em uma modalidade é proporcionada uma com-

posição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00217] As composições podem estar em uma forma adequada para uso oral (por exemplo como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersíveis, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo como cremes, pomadas, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea ou intramuscular) ou como um supositório para dosagem retal. As composições podem ser obtidas por procedimentos convencionais usando excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições destinadas a uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, adoçantes, aromatizantes e/ou conservantes.

[00218] Em uma modalidade é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

[00219] Em uma modalidade é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de câncer. Em uma modalidade, o referido câncer é um câncer sólido ou um câncer hematológico. Em uma modalidade, o referido câncer é selecionado do grupo consistindo em câncer de mama, câncer de ovário, câncer pancreático, câncer hematológico, câncer de pulmão de células não pequenas,

câncer de pulmão de células pequenas, câncer gástrico e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

[00220] O composto da Fórmula (I) será normalmente administrado a um animal de sangue quente a uma dose unitária dentro da gama 2,5-5000 mg/m^2 de área corporal do animal ou, aproximadamente, 0,05-100 mg/kg, e isto proporciona normalmente uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dose unitária tal como um comprimido ou cápsula conterá usualmente, por exemplo, 0,1-250 mg de ingrediente ativo. A dose diária variará necessariamente dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração particular, de quaisquer terapias sendo coadministradas e da gravidade da doença sendo tratada.

EXEMPLOS

[00221] As várias modalidades são ilustradas pelos seguintes Exemplos. A modalidade não é para ser interpretada como estando limitada aos Exemplos.

[00222] A não ser que indicado de outro modo, os materiais de partida estavam comercialmente disponíveis. Todos os solventes e reagentes comerciais tinham qualidade laboratorial e foram usados como recebidos.

Experimental Geral

[00223] Durante a preparação dos Exemplos, geralmente:

(i) as operações foram levadas a cabo à temperatura ambiente (ta), *i.e.*, na gama 17 a 25 °C e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como N_2 ou Ar a não ser que de outro modo indicado;

(ii) em geral, o ciclo de reações foi seguido por cromatografia em camada delgada (TLC) e/ou cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC ou UPLC) analítica que estava usualmente acoplada a um espectrômetro de massa (LCMS). Os tempos de reação que são dados não são necessariamente os mínimos alcançáveis;

(iii) quando necessário, as soluções orgânicas foram secas sobre $MgSO_4$ ou Na_2SO_4 anidro, os procedimentos de processamento foram levados a cabo usando técnicas de separação de fases tradicionais ou por uso de SCX como descrito em (xiii), as evaporações foram levadas a cabo por evaporação rotativa *in vacuo* ou em um HT-4/EZ-2 da Genevac ou V10 da Biotage;

(iv) os rendimentos, onde presentes, não são necessariamente os máximos alcançáveis e, quando necessário, as reações foram repetidas se uma maior quantidade do produto de reação fosse requerida;

(v) em geral, as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram confirmadas por ressonância magnética nuclear (RMN) e/ou técnicas espectrais de massa; os dados espectrais de massa por eletropulverização foram tipicamente obtidos usando um UPLC Acquity da Waters acoplado a um espectrômetro de massa com quadropolo único da Waters adquirindo dados de íons tanto positivos como negativos e, geralmente, somente os íons se relacionando com a estrutura original são relatados; os valores do desvio químico de RMN de prótons foram medidos na escala delta usando um espectrômetro AV500 da Bruker operando a uma força de campo de 500 MHz, um AV400 da Bruker operando a 400 MHz ou um AV300 da Bruker operando a 300 MHz. A não ser que de outro modo indicado, os espectros de MRN foram obtidos a 500 MHz em d6-dimetilsulfóxido. As seguintes abreviaturas foram usadas: s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipleto; br, amplo; qn, quinteto; (vi) A não ser que indicado de outro modo, os compostos contendo um átomo de carbono e/ou enxofre assimétrico não foram resolvidos;

(vii) os intermediários não foram necessariamente totalmente purificados, mas suas estruturas e pureza foram avaliadas por TLC, HPLC/UPLC analítica e/ou análise de RMN e/ou espectrometria de

massa;

(viii) a não ser que de outro modo indicado, a cromatografia em coluna *flash* (fcc) foi realizada em sílica Kieselgel da Merck (Art. 9385) ou em sílica de fase reversa (Fluka sílica gel 90 C18) ou em cartuchos Silicycle (sílica de 40-63 µm, peso de 4 a 330 g) ou em cartuchos Grace resolv (4 – 120 g) ou em colunas RediSep Rf 1.5 Flash ou em colunas RediSep Rf de elevado desempenho Gold Flash (peso de 150 – 415 g) ou em colunas de Fase reversa RediSep Rf Gold C18 (sílica de 20 – 40 µm) manualmente ou automatizado usando um sistema Isco CombiFlash Companion ou sistema similar;

(ix) a HPLC de fase reversa preparativa (RP HPLC) foi realizada em sílica de fase reversa C18 tipicamente usando uma coluna XSelect CSH C18 da Waters (sílica de 5 µm, diâmetro de 30 mm, comprimento de 100 mm) usando misturas decrescentemente polares como eluente, por exemplo [contendo ácido fórmico a 0,1% ou hidróxido de amônio aquoso a 0,3-5% (d = 0,91)] como solvente A e acetonitrila como solvente B; um procedimento típico seria como se segue: um gradiente de solventes ao longo de 10-20 minutos, a 40-50 mL por minuto, a partir de uma mistura 95:5 de solventes A e B respectivamente para uma mistura 5:95 de solventes A e B (ou razão apropriada como apropriado).

(x) os seguintes métodos de UPLC analítica foram usados; em geral, sílica C18 de fase reversa foi usada com um caudal de 1 mL/minuto e a detecção foi por Espectrometria de Massa por Eletropulverização e por absorvância de UV registrando uma gama de comprimentos de onda de 220-320 nm. UPLC analítica foi realizada em sílica de fase reversa C18 CSH, usando uma coluna XSelect CSH C18 da Waters com dimensões 2,1 x 50 mm e tamanho das partículas 1,7 mícrons). A análise do gradiente foi utilizado usando misturas decrescentemente polares como eluente, por exemplo misturas decrescen-

temente polares de água (contendo ácido fórmico a 0,1% ou amônio a 0,1%) como solvente A e acetonitrila como solvente B. Um método de UPLC analítica de 2 minutos típico usaria um gradiente de solventes ao longo de 1,3 minutos, a aproximadamente 1 mL por minuto, a partir de uma mistura de 97:3 de solventes A e B respectivamente até uma mistura 3:97 de solventes A e B.

(xi) onde certos compostos foram obtidos como um sal de adição de ácidos, por exemplo um sal de mono-hidrocloreto ou um sal de di-hidrocloreto, a estequiometria do sal foi baseada no número e natureza dos grupos básicos no composto, a estequiometria exata do sal não foi geralmente determinada, por exemplo por meio de dados de análise elementar;

(xii) onde as reações se referem ao uso de um micro-ondas, um dos seguintes reatores de micro-ondas foi usado: Initiator da Biotage, Otimizador Personal Chemistry Emrys, Personal Chemistry Smithcreator ou CEM Explorer;

(xiii) os compostos foram purificados por cromatografia por permuta catiônica forte (SCX) usando colunas Isolute SPE *flash* SCX-2 ou SCX-3 (International Sorbent Technology Limited, Mid Glamorgan, RU);

(xiv) os seguintes métodos de HPLC quiral preparativa foram levados a cabo usando um GX-281 HPLC da Gilson e um CHIRALPAK IC da DAICEL (2 x 25 cm, 5 µm), CHIRALPAK IF da DAICEL (2 x 25 cm, 5 um) ou XBridge Prep OBD Coluna C18 (3 × 15 cm, 5 µm); em geral, um caudal de entre 10-350 mL/minuto e a detecção foi feita por absorvância de UV a um comprimento de onda típico de 254 nm. Uma concentração de amostra de cerca de 1-100 mg/mL foi usada em uma mistura de solventes adequada com um volume de injeção de entre 0,5-10 mL e tempo de operação de entre 10-150 minutos e uma temperatura do forno típica de 25-35 °C;

(xv) os seguintes métodos de HPLC quiral analítica foram levados a cabo usando um UFLC da Shimadzu e um CHIRALPAK IC-3 da Daicel (50 x 4,6 mm 3 um) ou CHIRALPAK IF-3 da Daicel (50 x 4,6 mm 3 µm); em geral, um caudal de 1 mL/minuto e a detecção foi por absorvância de UV a um comprimento de onda típico de 254 nm. Uma concentração de amostra de cerca de 1 mg/mL foi usada em um solvente adequado tal como EtOH com um volume de injeção de cerca de 10 µL e tempo de operação de entre 10-60 minutos e uma temperatura do forno típica de 25-35 °C;

(xvi) os seguintes métodos de cromatografia com fluido supercrítico (SFC) quiral preparativa foram usados; em geral um caudal de cerca de 70 mL/minuto e a detecção foi por absorvância de UV a um comprimento de onda típico de 254 nm. Uma concentração de amostra de cerca de 100 mg/mL foi usada em um solvente adequado tal como MeOH com um volume de injeção de cerca de 0,5 mL e tempo de operação de entre 10-150 minutos e uma temperatura do forno típica de 25-35 °C;

(xvii) em geral, os compostos dos Exemplos e intermediários foram nomeados usando ACD Name, parte "Structure to Name" de ChemDraw Ultra (CambridgeSoft) ou Biovia Draw 2016;

(xviii) adicionalmente àquelas mencionadas acima, as seguintes abreviaturas foram usadas:

Ac_2O	anidrido acético	HPLC	Cromatografia líquida de elevado desempenho
BINAP	2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno	*i*PrOH	*iso*-propanol
$CDCl_3$	clorofórmio deuterado	MeCN:	acetonitrila
conc.	Concentrado	MeI	iodometano
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno	MeOD	D_4-metanol

DCM	diclorometano	MeOH	metanol
DIPEA	*N,N*-di-*iso*propiletilamina	MTBE	éter de metila e *terc*-butila
DMA	*N,N*-dimetilacetamida	*m/z*	pico(s) de espectrometria de massa
DMAP	4-dimetilaminopiridina	NaH	Hidreto de sódio
DME	1,2-dimetoxietano	NBS	*N*-Bromossuccinimida
DMF	*N,N*-dimetilformamida	NH_4Cl	cloreto de amônio
DMF-DMA	dimetilformamida dimetilacetal	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
DMSO	Dimetilsulfóxido	ta	Temperatura ambiente
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura	Sat.	saturado
Et_3N	trietilamina	SCX	Permuta catiônica forte
EtOAc	Acetato de etila	SFC	Cromatografia de fluido supercrítico
Et_2O	éter de dietila	TBAB	brometo de tetra *n*-butilamônio
EtOH	etanol	TBAF	fluoreto de tetra *n*-butilamônio
FA	ácido fórmico	THF	tetra-hidrofurano
fcc	cromatografia em coluna *flash*	XRPD	Difração de raios x em pó
h	hora(s)		
RuPhos	2-Diciclo-hexilfosfino-2′,6′-di-*iso*propoxibifenila		
RuPhos-Pd-G3	Metanosulfonato de (2-diciclo-hexilfosfino-2′,6′-di-*iso*propóxi-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II)		
Brettphos Pd G3	Metanossulfonato de [(2-di-ciclo-hexilfosfino-3,6-dimetóxi-2′,4′,6′-tri-*iso*propil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paládio (II)		

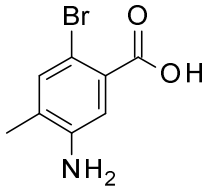
(xix) Para análise de XRPD, o instrumento usado foi um D4 da Bruker. O difratograma de raios X em pó foi determinado por montagem de uma amostra do material cristalino em uma placa de montagem de cristal único de silício (SSC) da Bruker e espalhamento da

amostra em uma camada fina com a ajuda de uma lâmina para microscópio. A amostra foi centrifugada a 30 rotações por minuto (para melhorar as estatísticas de contagem) e irradiada com raios X gerados por um tubo de foco fino longo de cobre operado a 40 kV e 40 mA com um comprimento de onda de 1,5418 ångströms. A fonte de raios X colimada foi passada através um conjunto automático de fendas de divergência variáveis a V20, e a radiação refletida direcionada através de uma fenda antidispersão de 5,89 mm e uma fenda do detector de 9,55 mm. As amostras foram medidas em geometria de reflexão em configuração θ - 2θ ao longo da gama de varredura 2° até 40° 2θ com uma exposição nominal de 0,12 segundos por incremento de 0,02°. O instrumento estava equipado com um Detector sensível à posição (Lynxeye). O peritos na técnica de difração de raios X em pó entenderão que a intensidade relativa dos picos pode ser afetada por, por exemplo, grãos com tamanho maior do que 30 mícrons e razões de dimensões não unitárias que podem afetar a análise de amostras. O perito entenderá também que a posição das reflexões pode ser afetada pela altura precisa à qual a amostra repousa no difratômetro e pela calibração do zero do difratômetro. A planaridade da superfície da amostra pode ter também um pequeno efeito. Assim, os dados dos padrões de difração apresentados não são para ser tomados como valores absolutos.

(xx) Para a Calorimetria Diferencial de Varredura, o instrumento usado foi Q2000 DSC da TA Instruments. Tipicamente, menos de 3 mg de material contido em um recipiente de alumínio padrão equipado com uma tampa foram aquecidos ao longo da faixa de temperaturas de 25 °C até 300 °C a uma taxa de aquecimento constante de 10 °C por minuto. Foi usado um gás de purga usando nitrogênio - caudal 50 mL por minuto. Os dados térmicos foram analisados usando *software* padrão, por exemplo, Universal v.4.5A da TA INSTRU-

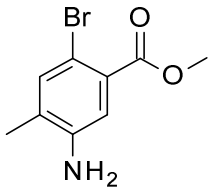
MENTS®.

Intermediário 1: ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico



[00224] NBS (11,87 g, 66,15 mmol) foi adicionado porção a porção a ácido 3-amino-4-metilbenzoico (10,00 g, 66,15 mmol) em DMF (50 mL) a 5 °C ao longo de um período de 5 minutos tal que a temperatura não subisse acima de 15 °C. A solução resultante foi agitada a 5 °C durante 1 h. A mistura reacional foi vertida em água gelada (250 mL) com agitação. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água gelada e seco para originar o composto do título (15,21 g, 100%) como um sólido rosa-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,04 - 2,09 (3H, m), 5,21 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,21 (1H, d), 12,84 (1H, s).

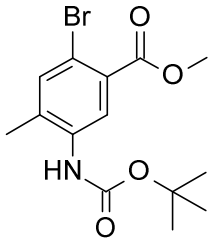
Intermediário 2: 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metila



[00225] Cloreto de tionila (4,80 mL, 66,11 mmol) foi adicionado gota a gota a ácido 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoico (15,21 g, 66,11 mmol) em MeOH (200 mL) a 20 °C ao longo de um período de 5 minutos. A solução resultante foi agitada ao refluxo durante 2 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar, extinta com uma pequena quantidade de água e o solvente foi removido *in vacuo*. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (250 mL) e lavada sequencialmente com $NaHCO_3$ saturado (100 mL), água (100 mL) e salmoura sat. (100 mL). A camada orgânica foi passada através de um papel de filtro de separação de fases e evaporada para originar o composto do título (14,85 g, 92%) como um óleo vermelho; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,06 - 2,11 (3H,

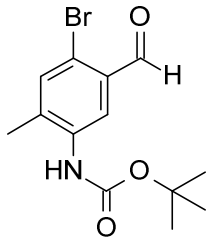
m), 3,80 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,06 (1H, s), 7,22 - 7,28 (1H, m); *m/z* MH^+ 244.

Intermediário 3: 2-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonilamino))-4-metilbenzoato de metila



[00226] Dicarbonato de di-*terc*-butila (20,40 g, 93,47 mmol) foi adicionado a 5-amino-2-bromo-4-metilbenzoato de metila (15,21 g, 62,31 mmol) em etanol (125 mL) à ta. A solução foi agitada à ta durante 18 h. 0,5 eq adicionais de dicarbonato de di-*terc*-butila (6,80 g, 31,15 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à ta durante 18 h adicionais. O EtOH foi removido *in vacuo* e a pasta semifluida resultante foi diluída com *n*-heptano (250 mL). O sólido foi separado por filtração, lavado com *n*-heptano e seco para originar o composto do título (14,82 g, 69%) como um sólido cinza; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,48 (9H, s), 2,25 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,56 - 7,6 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,73 (1H, s); *m/z* MH^+ 344.

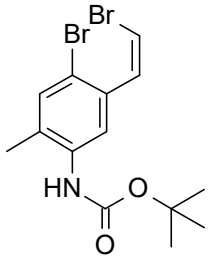
Intermediário 4: (4-bromo-5-formil-2-metilfenil)carbamato de *terc*-butila



[00227] Hidreto de di-*iso*butilalumínio (1 M, 100 mL, 100,0 mmol) foi adicionado a 2-bromo-5-*((terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilbenzoato de metila (11,47 g, 33,33 mmol) em DCM (200 mL) a -78 °C. A solução foi agitada a -78 °C durante 1 h. Metanol (20 mL) foi lentamente adici-

onado para extinguir a reação e a solução foi aquecida até à ta. A mistura reacional foi diluída com HCl aq. a 0,5 M (250 mL) e éter de dietila (250 mL). A fase orgânica foi isolada, lavada com salmoura (200 mL), passada através de um papel de filtro de separação de fases e o solvente foi removido *in vacuo* para dar uma mistura do aldeído e álcool desejados. Óxido de manganês (IV) (10,78 g, 124,1 mmol) foi adicionado em uma porção à mistura em DCM (260 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. 5 equivalentes adicionais de óxido de manganês (IV) (14,48 g, 166,7 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. A mistura reacional foi filtrada através de Celite®, lavada com DCM (500 mL) e o solvente foi removido *in vacuo* para originar o composto do título (9,97 g, 96%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,48 (9H, s), 2,29 (3H, s), 7,63 - 7,66 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,78 (1H, s), 10,14 (1H, s); *m/z* MH^+ 314.

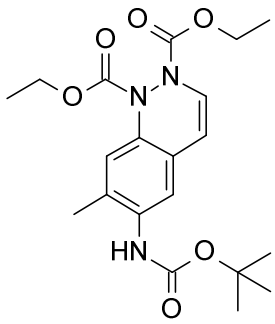
Intermediário 5: *N*-[4-bromo-5-[(*Z*)-2-bromovinil]-2-metilfenil]carbamato de *terc*-butila



[00228] 2-Metilpropan-2-olato de potássio (4,18 g, 37,24 mmol) foi adicionado porção a porção a brometo de (bromometil)trifenilfosfônio (16,24 g, 37,24 mmol) em THF (500 mL) a -78 °C. (4-Bromo-5-formil-2-metilfenil)carbamato de *terc*-butila (9,75 g, 31,03 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado gota a gota à suspensão resultante e a mistura foi agitada durante 16 h e deixada a aquecer lentamente até à ta. *n*-Heptano (500 mL) foi adicionado e o precipitado foi filtrado através de celite. O solvente foi removido *in vacuo* para dar um sólido marrom-

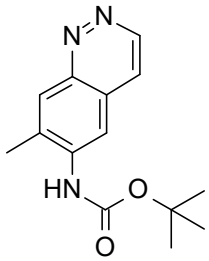
claro. O produto foi purificado por fcc, eluindo com acetato de etila em *n*-heptano a 0-10%, para originar o composto do título (9,12 g, 75%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,47 (9H, s), 2,21 (3H, s), 6,87 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,51 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,62 (1H, s); um íon de massa não foi detectado para este intermediário.

Intermediário 6: 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-metilcinolina-1,2-dicarboxilato de dietila



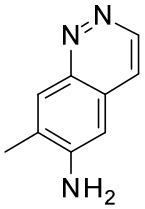
[00229] *N*-[4-bromo-5-[(*Z*)-2-bromovinil]-2-metil-fenil]carbamato de *terc*-butila (9,12 g, 23,32 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (150 mL) à ta sob nitrogênio. A mistura reacional foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio através da mistura durante 5 minutos. Carbonato de potássio (8,06 g, 58,30 mmol), hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietila (6,16 g, 34,98 mmol), *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (1,255 mL, 11,66 mmol) e iodeto de cobre (I) (1,110 g, 5,83 mmol) foram adicionados e a suspensão verde-escura resultante foi agitada a 100 °C durante 18 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta, filtrada, lavada com DCM (400 mL) e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O produto foi purificado por fcc, eluindo com acetato de etila em *n*-heptano a 0-25% para originar o composto do título (6,63 g, 70%) como uma espuma branca; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,21 (6H, dt), 1,47 (9H, s), 2,22 (3H, s), 4,18 (4H, dq), 6,30 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,25 (1H, s), 8,57 (1H, s); *m/z* MH^+ 406.

Intermediário 7: (7-metilcinolin-6-il)carbamato de *terc*-butila



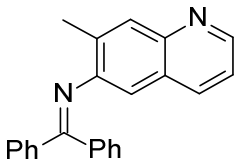
[00230] NaOH aq. a 2 M (7,95 mL, 15,91 mmol) foi adicionado a 6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-metilcinolina-1,2-dicarboxilato de etila (2,15 g, 3,18 mmol) em EtOH (25 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 18 h, depois foi concentrada *in vacuo*. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (100 mL), e a camada orgânica foi isolada e lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura sat. (50 mL). A camada orgânica foi passada através de um papel de filtro de separação de fases, concentrada *in vacuo*, depois purificada por fcc, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0-100%, para originar o composto do título (0,370 g, 45%) como uma espuma laranja; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,53 (9H, s), 2,54 (3H, d), 8,09 (1H, dd), 8,24 (2H, d), 8,89 (1H, s), 9,19 (1H, d); *m/z* MH^+ 260.

Intermediário 8: 7-metilcinolin-6-amina



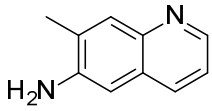
[00231] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (1,54 mL, 6,17 mmol) foi adicionado a (7-metilcinolin-6-il)carbamato de *terc*-butila (320 mg, 1,23 mmol) em MeOH (5 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 18 h, depois foi concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (245 mg, 100%) como um sólido laranja-brilhante; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,42 (3H, d), 6,96 (1H, s), 7,91 (2H, s), 8,10 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,86 (1H, d); *m/z* MH^+ 160.

Intermediário 9: *N*-(7-metil-6-quinolil)-1,1-difenil-metanimina



[00232] $Pd_2(dba)_3$ (0,918 g, 1,13 mmol) e *terc*-butóxido de sódio (6,49 g, 67,54 mmol) foram adicionados a uma suspensão desgaseificada de 6-bromo-7-metilquinolina (10 g, 45,03 mmol), difenilmetanimina (8,31 mL, 49,53 mmol) e *rac*-BINAP (1,40 g, 2,25 mmol) em tolueno (172 mL). A reação foi aquecida a 90 °C durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta, diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água (100 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL), depois as camadas orgânicas combinadas foram passadas através de um papel de filtro de separação de fases e o solvente foi removido *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por fcc, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0-100%, para originar o composto do título (14,30 g, 99%) como um sólido laranja; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,35 - 2,4 (3H, m), 6,92 (1H, s), 7,20 (2H, dd), 7,25 - 7,34 (4H, m), 7,49 - 7,55 (2H, m), 7,58 (1H, ddd), 7,72 - 7,79 (3H, m), 7,94 - 8,02 (1H, m), 8,66 (1H, dd); *m/z* MH^+ 323.

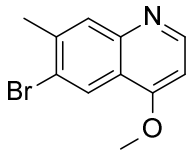
Intermediário 10: 7-metilquinolin-6-amina



[00233] HCl aq. a 2 M (93,0 mL, 186,1 mmol) foi adicionado a *N*-(7-metil-6-quinolil)-1,1-difenil-metanimina (15,00 g, 46,52 mmol) em THF (35 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 1 h. A reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi adicionalmente extraída com EtOAc (50 mL). A fase aquosa foi neutralizada com NaOH aq. a 2 M e o sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com um pequeno volume de água e seco para originar o composto do título (6,70 g, 91%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,25 - 2,32 (3H, m), 5,35 (2H, s), 6,87 (1H, s),

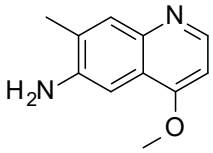
7,22 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,87 - 7,98 (1H, m), 8,46 (1H, dd); *m/z* MH^+ 159.

Intermediário 11: 6-bromo-4-metóxi-7-metilquinolina



[00234] Metanolato de sódio (221 mg, 4,09 mmol) foi adicionado em uma porção a 6-bromo-4-cloro-7-metilquinolina (350 mg, 1,36 mmol) em metanol (8 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 65 °C durante 1 dia, depois foi deixada a resfriar té à ta. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (75 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura sat. (20 mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (275 mg, 80%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,54 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,74 (1H, d); *m/z* MH^+ 252.

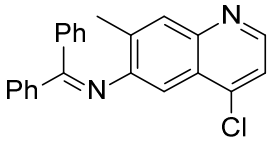
Intermediário 12: 4-metóxi-7-metilquinolin-6-amina



[00235] Brettphos pré-cat G3 (126 mg, 0,14 mmol) foi adicionado em uma porção a 6-bromo-4-metóxi-7-metilquinolina (350 mg, 1,39 mmol), carbonato de césio (905 mg, 2,78 mmol) e amônia a 0,5 M em 1,4-dioxano (5,55 mL, 2,78 mmol) em dioxano (9 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas a 100 °C durante 3 dias. A mistura reacional foi filtrada e o sólido foi lavado com DCM (50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas *in vacuo*, depois purificadas por fcc, eluindo com MeOH em DCM a 0-5%, para originar o composto do título (200 mg, 77%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,27 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,75 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,33 (1H, d); *m/z* MH^+

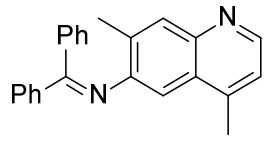
189.

Intermediário 13: *N*-(4-cloro-7-metil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina



[00236] $Pd_2(dba)_3$ (23,8 mg, 0,03 mmol) e *terc*-butóxido de sódio (169 mg, 1,75 mmol) foram adicionados a uma suspensão desgaseificada de 6-bromo-4-cloro-7-metilquinolina (300 mg, 1,17 mmol), difenilmetanimina (216 µL, 1,29 mmol) e *rac*-BINAP (36,4 mg, 0,06 mmol) em tolueno (4,46 mL). A mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante 1 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, diluída com EtOAc e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, depois as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, concentradas *in vacuo* e purificadas por fcc, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0-25%, para originar o composto do título (408 mg, 98%) como uma goma amarela; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,43 (3H, s), 7,14 (3H, s), 7,23 (3H, s), 7,28 (1H, d), 7,38 - 7,56 (3H, m), 7,84 (3H, d), 8,55 (1H, d); *m/z* MH^+ 357.

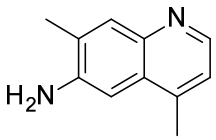
Intermediário 14: *N*-(4,7-dimetil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina



[00237] Aduto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (37,3 mg, 0,05 mmol) foi adicionado em uma porção a uma mistura desgaseificada de 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,192 mL, 1,37 mmol), *N*-(4-cloro-7-metil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina (326 mg, 0,91 mmol) e carbonato de césio (595 mg, 1,83 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL) à ta. A suspensão resultante foi agitada em um frasco com tampa a 120 °C durante 15 h. A reação foi deixada a resfriar até à ta e foi filtrada, depois evaporada até à secura e purificada por fcc, eluindo com EtOAc

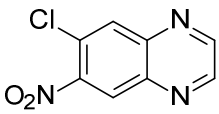
em *n*-heptano a 0-40%, para originar o composto do título (254 mg, 83%) como uma goma amarela; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,38 (3H, d), 2,43 (3H, d), 6,86 (1H, s), 6,94 - 7,07 (1H, m), 7,13 (2H, dd), 7,18 - 7,24 (3H, m), 7,38 - 7,59 (3H, m), 7,74 - 7,94 (3H, m), 8,55 (1H, d); *m/z* MH^+ 337.

Intermediário 15: 4,7-dimetilquinolin-6-amina



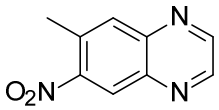
[00238] HCl aq. a 2 M (0,092 mL, 3,02 mmol) foi adicionado a *N*-(4,7-dimetil-6-quinolil)-1,1-difenilmetanimina (254 mg, 0,75 mmol) em THF (2 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 1 h. Água foi adicionada à mistura (para dissolver o sólido) e a solução foi carregada em uma coluna SCX-2 de 10 g. Benzofenona foi separada por lavagem com MeOH (2 x volumes de coluna), depois a coluna foi eluída com NH_3 a 1 M em MeOH para originar o composto do título (129 mg, 99%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,29 (3H, d), 2,52 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,04 - 7,13 (1H, m), 7,51 - 7,66 (1H, m), 8,33 (1H, d); *m/z* MH^+ 173.

Intermediário 16: 6-cloro-7-nitroquinoxalina



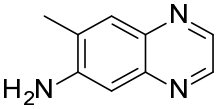
[00239] Oxalaldeído (40% em água, 4,26 mL, 37,32 mmol) foi adicionado a 4-cloro-5-nitrobenzeno-1,2-diamina (5,00 g, 26,65 mmol) em etanol (100 mL) à ta. A solução resultante foi aquecida ao refluxo durante 1 h. A mistura reacional foi resfriada até à ta e o precipitado resultante foi separado por filtração e seco para originar o composto do título (4,50 g, 81%) como um sólido marrom; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 8,57 (1H, s), 8,91 (1H, s), 9,15 (1H, d), 9,17 (1H, d); *m/z* MH+ 210.

Intermediário 17: 6-metil-7-nitroquinoxalina



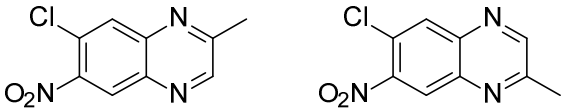
[00240] 2,4,6-Trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,97 mL, 21,27 mmol) foi adicionado a 6-cloro-7-nitroquinoxalina (3,43 g, 16,37 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) e água (5 mL) à ta. K_2CO_3 (6,79 g, 49,10 mmol) e dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II) (1,197 g, 1,64 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 2 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta, diluída com EtOAc (100 mL), lavada com água (50 mL) e salmoura sat. (50 mL), e a camada orgânica foi filtrada através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo* para originar o produto em bruto (2,50 g, 85% se puro) que foi usado diretamente no próximo passo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,65 (3H, s), 8,19 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,04 (2H, dd); *m/z* MH^+ 190.

Intermediário 18: 7-metilquinoxalin-6-amina



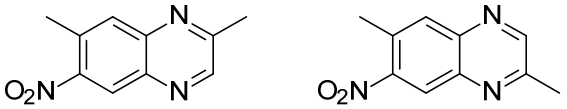
[00241] Ferro (4,43 g, 79,29 mmol) e hidrocloreto de amônia (0,707 g, 13,22 mmol) foram adicionados a 6-metil-7-nitroquinoxalina (2,50 g, 13,22 mmol) em EtOH (85 mL) e água (15 mL) à ta. A mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e lavada com EtOH. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por fcc, eluindo com MeOH em DCM a 0-5% para originar o composto do título (1,80 g, 86%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,24 - 2,38 (3H, m), 5,83 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,61 - 7,68 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,57 (1H, d); *m/z* MH^+ 160.

Intermediários 19 e 20: 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina (maior) e 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (menor)



[00242] 2-Oxopropanal (4,80 g, 26,65 mmol) foi adicionado a 4-cloro-5-nitrobenzeno-1,2-diamina (5,00 g, 26,65 mmol) em EtOH (100 mL) à ta. A solução resultante foi aquecida ao refluxo durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e o precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para dar uma mistura 6:1 de 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina (maior) e 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (4,67 g, 78% total para ambos os isômeros); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, isômero maior) 2,78 (3H, s), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, s), 9,05 (1H, s); *m/z* $[M-H]^-$ 222.

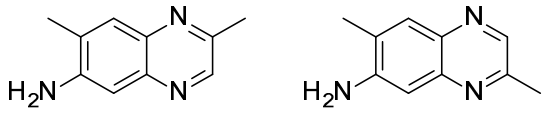
Intermediários 21 e 22: 2,7-dimetil-6-nitroquinoxalina (maior) e 2,6-dimetil-7-nitroquinoxalina (menor)



[00243] 2,4,6-Trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,60 mL, 11,40 mmol) foi adicionado a uma mistura 6:1 de 7-cloro-2-metil-6-nitroquinoxalina e 6-cloro-2-metil-7-nitroquinoxalina (2,04 g, 9,12 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) e água (5 mL) à ta. Carbonato de potássio (3,15 g, 22,81 mmol) e dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II) (Pd106) (0,57 g, 0,76 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 2 h. A reação foi resfriada, diluída com EtOAc (100 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com água (50 mL) e salmoura sat. (50 mL). A camada orgânica foi isolada, filtrada através de um papel de filtro de separação de fases, concentrada *in vacuo* e purificada por fcc, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0-50% para originar os compostos do título como uma mistura 6:1 de isômeros (1,01 g, 65% do total) como um sólido acastanhado; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO, isômero maior) 2,69 (3H, s), 2,76 (3H, s), 8,10 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,98 (1H, s); *m/z* MH^+

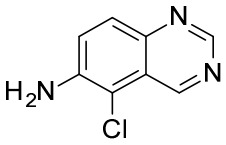
204.

Intermediários 23 e 24: 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (maior) e 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (menor)



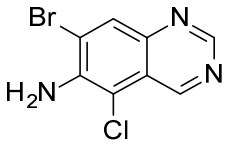
[00244] Ferro (1,43 g, 25,69 mmol) e hidrocloreto de amônia (229 mg, 4,28 mmol) foram adicionados a uma mistura 6:1 de 2,7-dimetil-6-nitroquinoxalina e 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (1,01 g, 4,28 mmol) em EtOH (30 mL) e água (5 mL) à ta sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 1 h. A mistura reacional foi resfriada, filtrada e lavada com EtOH. O solvente foi removido *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5%, para originar os compostos do título (600 mg, 81%) como um sólido marrom (mistura ~5:1); ^{1}H RMN para isômero maior (400 MHz, DMSO) 2,30 (3H, s), 2,56 (3H, s), 5,63 (2H, s), 7,01 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,50 (1H, s); *m/z* MH^+ 174.

Intermediário 25: 5-cloroquinazolin-6-amina



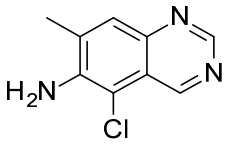
[00245] *N*-Clorossuccinimida (4,47 g, 33,48 mmol) foi adicionada em uma porção a quinazolin-6-amina (4,86 g, 33,48 mmol) em DCM (150 mL) a 25 °C. A solução resultante foi agitada a 25 °C durante 16 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 30%. As frações puras foram evaporadas até à secura para originar o composto do título (6,30 g, 105%) como um sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 6,31 (2H, s), 7,60 (1H, d), 7,76 (1H, d), 9,04 (1H, s), 9,41 (1H, s) *m/z* MH+ 180.

Intermediário 26: 7-bromo-5-cloroquinazolin-6-amina



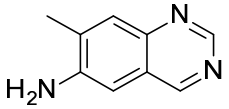
[00246] NBS (5,00 g, 28,09 mmol) foi adicionado em uma porção a 5-cloroquinazolin-6-amina (6,10 g, 33,96 mmol) em DCM (150 mL) à ta. A solução resultante foi agitada à ta durante 16 h. A mistura reacional foi extinta com Na_2CO_3 aq. sat. (200 mL), extraída com DCM (4 x 200 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e evaporadas. O produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 20%, para originar o composto do título (0,91 g, 10%) como um sólido cinza; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 5,03 (2H, s), 8,22 (1H, s), 9,19 (1H, s), 9,56 (1H, s); *m/z* MH^+ 258.

Intermediário 27: 5-cloro-7-metilquinazolin-6-amina



[00247] $Pd(Ph_3P)_4$ (384 mg, 0,33 mmol) foi adicionado em uma porção a 7-bromo-5-cloroquinazolin-6-amina (860 mg, 3,33 mmol), trimetilboroxina (2506 mg, 9,98 mmol) e K_2CO_3 (920 mg, 6,65 mmol) em THF (15 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 80 ºC durante 48 h, depois deixada a resfriar até à ta e purificada por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 30%, para originar o composto do título (540 mg, 84%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,43 (3H, d), 6,03 (2H, s), 7,68 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,38 (1H, s); *m/z* MH^+ 194.

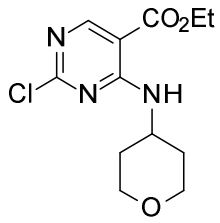
Intermediário 28: 7-metilquinazolin-6-amina



[00248] Pd/C a 10% (500 mg, 4,70 mmol), 5-cloro-7-metilquinazolin-

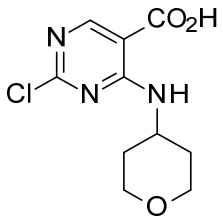
6-amina (500 mg, 2,58 mmol) e Et_3N (0,720 mL, 5,16 mmol) em MeOH (25 mL) foram agitados sob 3 atm de hidrogênio à ta durante 3 dias. A mistura reacional foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* C18-*flash*, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 30% para originar o composto do título (80 mg, 19%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,32 (3H, d), 5,71 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,14 (1H, s); *m/z* MH^+ 160.

Intermediário 29: 2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



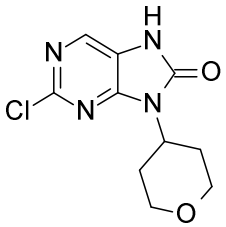
[00249] Carbonato de potássio (62,50 g, 452,41 mmol) foi adicionado a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (40,00 g, 180,97 mmol) e hidrocloreto de tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (24,90 g, 181,0 mmol) em acetonitrila (1 L). A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com THF (750 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição THF em DCM de 0 a 2%, para originar o composto do título (37,74 g, 73%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,54-1,63 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 3,83-3,88 (2H, m), 4,12-4,26 (1H, m), 4,29-4,34 (2H, m), 8,34 (1H, d), 8,64 (1H, s); *m/z* MH^+ 286.

Intermediário 30: ácido 2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00250] Uma solução de LiOH (13,11 g, 547,37 mmol) em água (800 mL) foi adicionada a uma solução agitada de 2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila (78,20 g, 273,7 mmol) em THF (800 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (500 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (66,4 g, 92%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,48-1,61 (2H, m), 1,85-1,89 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 8,54 (1H, d), 8,59 (1H, s); *m/z* MH^+ 258.

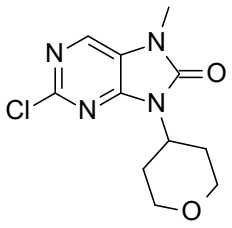
Intermediário 31: 2-cloro-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00251] Trietilamina (25,4 g, 251,5 mmol) foi adicionada a ácido 2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidina-5-carboxílico (64,8 g, 251,5 mmol) e azida de difenilfosforila (69,2 g, 251,5 mmol) em DMA (330 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois agitada a 120 °C durante 16 h. A mistura reacional foi vertida em gelo (2 L), o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (400 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (44,8 g, 70%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,66 - 1,70 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 3,45 (2H, t), 3,95-3,99 (2H, m), 4,38-4,46 (1H,

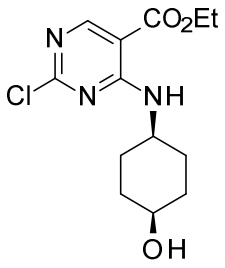
m), 8,14 (1H, s), 11,65 (1H, s); *m/z* MH^+ 255.

Intermediário 32: 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00252] Uma solução de NaOH (31,0 g, 775,50 mmol) em água (80 mL) foi adicionada a uma solução agitada de 2-cloro-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (39,5 g, 155,1 mmol) e MeI (48,5 mL, 775,5 mmol) em THF (720 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h. A mistura reacional foi parcialmente concentrada *in vacuo*, depois diluída com água. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (300 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (32,5 g, 69%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,67-1,71 (2H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,46 (2H, t), 3,96-3,99 (2H, m), 4,42-4,50 (1H, m), 8,37 (1H, s); *m/z* MH^+ 269.

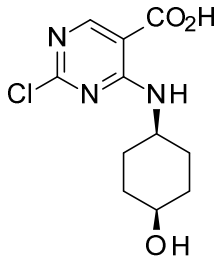
Intermediário 33: 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



[00253] Carbonato de potássio (78,00 g, 565,5 mmol) foi adicionado a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (50,00 g, 226,2 mmol) e hidrocloreto de (1*s*,4*s*)-4-aminociclo-hexan-1-ol (34,30 g, 226,2 mmol) em acetonitrila (700 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois filtrada através de uma almofada de Celite®. O

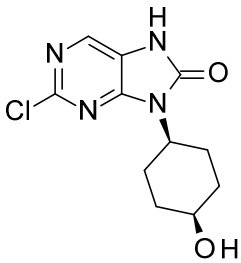
filtrado foi parcialmente concentrado *in vacuo* e o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com MeCN (100 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (41,0 g, 61%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,42 - 1,58 (2H, m), 1,60 - 1,75 (6H, m), 3,66 (1H, d), 4,06 (1H, dd), 4,33 (2H, q), 4,57 (1H, d), 8,46 (1H, d), 8,63 (1H, s); *m/z* MH^+ 300.

Intermediário 34: ácido 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



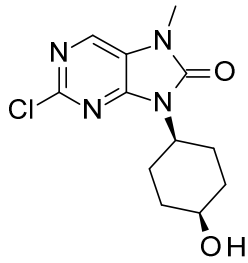
[00254] LiOH (9,75 g, 407,00 mmol) foi adicionado a 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila (61,0 g, 203,50 mmol) em THF (400 mmol) e água (400 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada até pH~2 com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (500 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (52 g, 94%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,51 (2H, d), 1,58 - 1,75 (6H, m), 3,66 (1H, s), 4,00 - 4,07 (1H, m), 4,56 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,69 (1H, d), 13,82 (1H, s); *m/z* MH^+ 272.

Intermediário 35: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



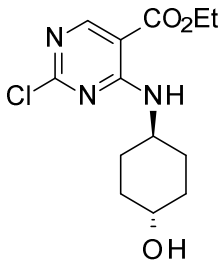
[00255] Trietilamina (28,2 mL, 202,4 mmol) foi adicionada a ácido 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (55,0 g, 202,4 mmol) em acetonitrila (550 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 15 min. DPPA (55,7 g, 202,4 mmol) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min e depois aquecida a 90 °C durante 6 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e vertida em água (4 L). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (1 L) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (34,9 g, 64,1%) como um sólido branco; *m/z* MH^+ 269.

Intermediário 36: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



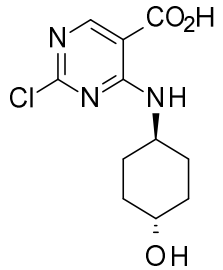
Iodometano (31,70 g, 223,30 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (30,00 g, 111,65 mmol), NaOH (22,33 g, 558,24 mmol) em THF (300 mL) e água (150 mL) a 25 °C. A mistura reacional foi agitada a 25 °C durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo*. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (250 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (24,02 g, 76%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 - 1,61 (4H, m), 1,79 (2H, d), 2,54 - 2,68 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,87 (1H, s), 4,15 - 4,21 (1H, m), 4,46 (1H, d), 8,34 (1H, s); *m/z* MH^+ 283.

Intermediário 37: 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



[00256] DIPEA (35,10 g, 271,5 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (40 g, 181,0 mmol) e (1*r*,4*r*)-4-aminociclo-hexan-1-ol (20,84 g, 181,0 mmol) em acetonitrila (1,25 L) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, depois agitada à ta durante 16 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com THF (500 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram isoladas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição THF em DCM de 0 a 3%, para originar o composto do título (42,0 g, 77%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,23-1,45 (7H, m), 1,82-1,95 (4H, m), 3,47-3,48 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 4,27-4,34 (2H, m), 4,63 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,60 (1H, s); *m/z* MH^+ 300.

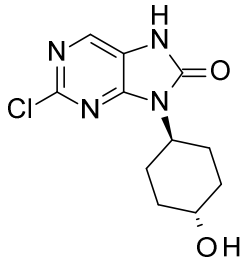
Intermediário 38: ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00257] Uma solução de LiOH (6,71 g, 280,23 mmol) em água (420 mL) foi adicionada a uma solução agitada de 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila (42,00 g, 140,1 mmol) em THF (420 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado

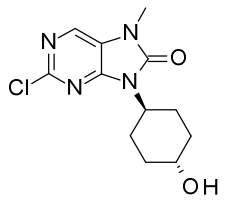
com água (350 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (34,29 g, 90%) como um sólido branco, que foi usado sem purificação adicional; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,24-1,43 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,94 (2H, d), 3,44-3,50 (1H, m), 3,88-3,90 (1H, m), 8,47 (1H, d), 8,58 (1H, s), 13,79 (1H, s), 1 próton permutável não visível;*m/z* MH^+ 272.

Intermediário 39: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00258] Azida de difenilfosforila (38,3 g, 139,1 mmol) foi adicionada gota a gota a ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (36,0 g, 132,5 mmol), e trietilamina (18,47 mL, 132,50 mmol) em THF (800 mL) foi adicionada à ta. A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 12 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água (700 mL). O sólido foi coletado por filtração, seco *in vacuo* e triturado com DCM para originar o composto do título (18,36 g, 51%) como um sólido branco; *m/z* MH^+ 269.

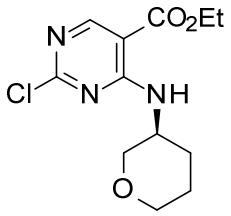
Intermediário 40: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00259] Hidróxido de sódio (26,0 g, 651,28 mmol) em água (350 mL) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona (35,0 g, 130,3 mmol) e iodeto de metila (40,7 mL, 651,3 mmol) em THF (700 mL) à ta. A mistura reacional

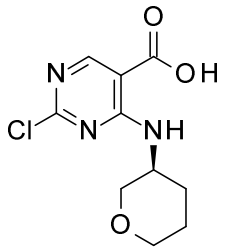
foi agitada à ta durante 16 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e o sólido resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (31,6 g, 86%) como um sólido amarelo-claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,16 - 1,45 (2H, m), 1,61 - 1,81 (2H, m), 1,87 - 2,03 (2H, m), 2,15 - 2,39 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,40 - 3,60 (1H, m), 4,00 - 4,28 (1H, m), 4,70 (1H, d), 8,35 (1H, s); *m/z* MH^+ 283.

Intermediário 41: (*S*)-2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



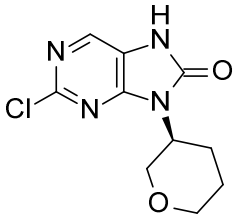
[00260] Hidrocloreto de (*S*)-tetra-hidro-2*H*-piran-3-amina (1,99 g, 14,48 mmol) em MeCN (10 mL) foi adicionado gota a gota a uma mistura de DIPEA (6,30 mL, 36,19 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (3,20 g, 14,48 mmol) em MeCN (60 mL) a 0 °C ao longo de um período de 5 minutos sob ar. A mistura reacional foi agitada durante 4 h, deixando lentamente que aquecesse até à ta, depois foi agitada à ta durante 18 h e concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água, depois com salmoura sat. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo* e purificado por FCC, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0 - 40%, para originar o composto do título (3,24 g, 78%) como um óleo amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,49 - 1,6 (1H, m), 1,63 - 1,79 (2H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 3,48 (1H, dd), 3,54 - 3,65 (2H, m), 3,74 (1H, dd), 4,08 - 4,19 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,57 (1H, d), 8,64 (1H, s); *m/z* $[M-H]^-$ 284.

Intermediário 42: ácido 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico



[00261] Hidróxido de lítio hidratado (0,933 g, 22,23 mmol) foi adicionado em uma porção a (*S*)-2-cloro-4-((tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila (3,241 g, 11,12 mmol) em THF (20 mL) e água (20 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e agitada à ta durante 16 h. A mistura reacional foi parcialmente concentrada *in vacuo*, depois acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (50 mL) e seco ao ar durante a noite. O sólido branco resultante foi adicionalmente seco *in vacuo* a 50 °C durante 24 h para originar o composto do título (2,40 g, 84%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,55 (1H, dq), 1,61 - 1,77 (2H, m), 1,85 - 1,95 (1H, m), 3,45 (1H, dd), 3,59 (2H, t), 3,75 (1H, dd), 4,06 - 4,16 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,76 (1H, d), 13,62 (1H, s); *m/z* MH^+ 258.

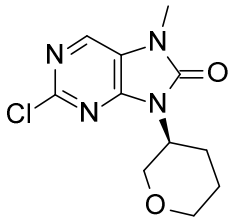
Intermediário 43: (*S*)-2-cloro-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona



[00262] Azida de difenilfosforila (2,00 mL, 9,29 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico (2,40 g, 9,29 mmol) e trietilamina (1,30 mL, 9,29 mmol) em THF (50 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 24 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta, depois foi vertida em água (40 mL), depois foi parci-

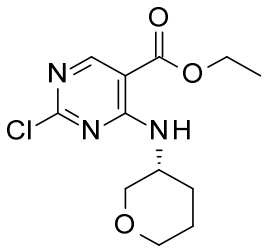
almente concentrada *in vacuo* causando a formação de um precipitado branco que foi isolado por filtração, seco *in vacuo*, lavado com água, seco ao ar, depois seco *in vacuo* a 50 °C para originar o composto do título (1,84 g, 78%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,61 - 1,82 (2H, m), 1,88 - 1,99 (1H, m), 2,4 - 2,49 (1H, m), 3,3 - 3,37 (1H, m), 3,78 - 3,93 (3H, m), 4,2 - 4,32 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,63 (1H, s); *m/z* MH^+ 255.

Intermediário 44: 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona



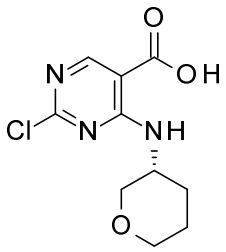
[00263] Hidreto de sódio (60%) (0,434 g, 10,86 mmol) foi adicionado porção a porção a (S)-2-cloro-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (1,843 g, 7,24 mmol) em DMF (25 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos, depois iodometano (1,36 mL, 21,71 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 h, depois foi extinta com água (50 mL) e o precipitado resultante foi separado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (1,62 g, 83%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,64 - 1,82 (2H, m), 1,9 - 1,98 (1H, m), 2,41 - 2,48 (1H, m), 3,32 - 3,38 (4H, m), 3,79 - 3,91 (3H, m), 4,25 - 4,34 (1H, m), 8,35 (1H, s); *m/z* MH^+ 269.

Intermediário 45: 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila



[00264] Hidrocloreto de (R)-tetra-hidro-2*H*-piran-3-amina (1,00 g, 7,27 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado gota a gota a uma mistura de DIPEA (3,16 mL, 18,17 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (1,606 g, 7,27 mmol) em acetonitrila (30 mL) a 0 °C ao longo de um período de 5 minutos sob ar. A mistura resultante foi agitada durante 4 h, deixando lentamente que aquecesse até à ta e depois agitada à ta durante a noite. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água, depois salmoura sat. A camada orgânica foi isolada e seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 50%, para originar o composto do título (0,936 g, 45%) como um óleo amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,33 (3H, t), 1,57 (1H, dt), 1,71 (2H, dtd), 1,91 (1H, ddt), 3,48 (1H, dd), 3,55 - 3,66 (2H, m), 3,75 (1H, dd), 4,11 - 4,2 (1H, m), 4,33 (2H, q), 8,58 (1H, d), 8,65 (1H, s); *m/z* MH^+ 286.

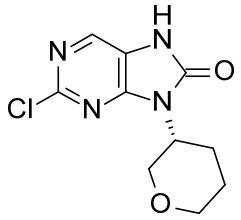
Intermediário 46: ácido 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico



[00265] Hidróxido de lítio hidratado (276 mg, 6,57 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila (939 mg, 3,29 mmol) em THF

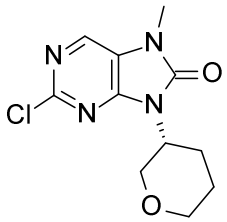
(1,23 mmol) e água (4,10 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O sólido resultante foi isolado por filtração e seco a 45 °C *in vacuo* durante a noite para originar o composto do título (806 mg, 95%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,56 (1H, dq), 1,70 (2H, ddt), 1,91 (1H, ddt), 3,46 (1H, dd), 3,60 (2H, t), 3,76 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 8,61 (1H, s), 8,77 (1H, d), um próton permutável não observado; *m/z* MH^+ 258.

Intermediário 47: 2-cloro-9-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]-7*H*-purin-8-ona



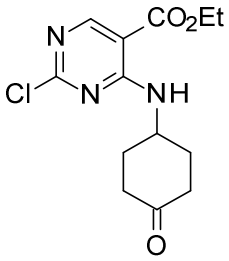
[00266] Azida de difenilfosforila (0,674 mL, 3,13 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico (806 mg, 3,13 mmol) e trietilamina (0,436 mL, 3,13 mmol) em THF (17,3 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 24 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e vertida em água (20 mL). A mistura resultante foi parcialmente concentrada *in vacuo* e o precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água, seco ao ar durante 2 h, depois *in vacuo* durante a noite a 45 °C para originar o composto do título (565 mg, 71%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,64 - 1,83 (2H, m), 1,93 (1H, d), 2,4 - 2,49 (1H, m), 3,35 (1H, dd), 3,8 - 3,92 (3H, m), 4,21 - 4,36 (1H, m), 8,13 (1H, s), 11,64 (1H, s); *m/z* MH^+ 255.

Intermediário 48: 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona



[00267] Hidreto de sódio (60%) (133 mg, 3,33 mmol) foi adicionado porção a porção a 2-cloro-9-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]-7*H*-purin-8-ona (565 mg, 2,22 mmol) em DMF (5,13 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada durante 30 min, depois iodometano (0,42 mL, 6,66 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 h, depois foi extinta com água (50 mL) e o precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (535 mg, 90%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,73 (2H, dddd), 1,94 (1H, d), 2,41 - 2,49 (1H, m), 3,36 (4H, s), 3,81 - 3,92 (3H, m), 4,24 - 4,36 (1H, m), 8,36 (1H, s); *m/z* MH^+ 269.

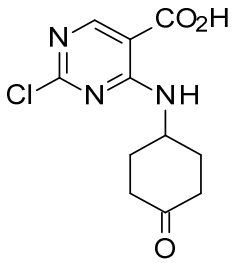
Intermediário 49: 2-cloro-4-[(4-oxociclo-hexil)amino]pirimidina-5-carboxilato de etila



[00268] DIPEA (4,19 mL, 24,0 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (4,42 g, 20,0 mmol) e hidrocloreto de 4-aminociclo-hexan-1-ona (2,99 g, 20,0 mmol) em acetonitrila (100 mL) a 0 °C ao longo de um período de 2 min. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, depois agitada à ta durante 16 h, depois concentrada *in vacuo* e purificada por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 5%, para originar o composto do título (3,42 g, 57%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,41 (3H, t), 1,82 - 1,97 (2H, m), 2,28 - 2,41 (2H, m), 2,44 - 2,62 (4H, m), 4,38 (2H,

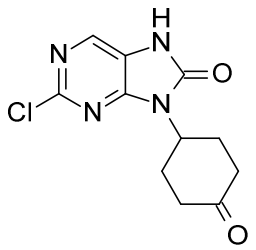
q), 4,52 - 4,66 (1H, m), 8,51 - 8,59 (1H, m), 8,71 (1H, s); *m/z* MH^+ 298.

Intermediário 50: ácido 2-cloro-4-((4-oxociclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00269] LiOH (0,502 g, 20,96 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-[(4-oxociclo-hexil)amino]pirimidina-5-carboxilato de etila (3,12 g, 10,48 mmol) em THF (25 mL) e água (25 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à ta durante 48 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (2,80 g, 99%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,80 - 1,98 (2H, m), 2,11 - 2,31 (4H, m), 2,50 - 2,63 (2H, m), 4,38 - 4,52 (1H, m), 8,62 (2H, d), 13,81 (1H, s); *m/z* MH^+ 270.

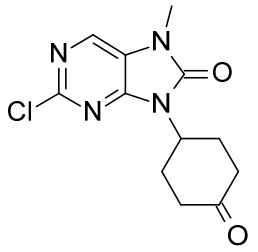
Intermediário 51: 2-cloro-9-(4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00270] Azida de difenilfosforila (4,00 mL, 18,54 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 2-cloro-4-((4-oxociclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (5,00 g, 18,54 mmol) e Et_3N (2,58 g, 18,54 mmol) em THF (80 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 ºC durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc,

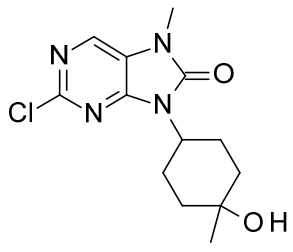
gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 40%, para originar o composto do título (3,50 g, 71%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,03 - 2,14 (2H, m), 2,25 - 2,35 (2H, m), 2,54 - 2,64 (2H, m), 2,64 - 2,77 (2H, m), 4,72 - 4,85 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,65 - 11,71 (1H, m); *m/z* MH^+ 267.

Intermediário 52: 2-cloro-7-metil-9-(4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00271] NaH (0,525 g, 13,12 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-(4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona (3,50 g, 13,12 mmol) em DMF (50 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 30 min. MeI (2,462 mL, 39,37 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois foi vertida em água (150 mL). O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (50 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (3,30 g, 90%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,03 - 2,14 (2H, m), 2,26 - 2,37 (2H, m), 2,53 - 2,65 (2H, m), 2,65 - 2,77 (2H, m), 3,37 (3H, s), 4,76 - 4,89 (1H, m), 8,38 (1H, s); *m/z* MH^+ 281.

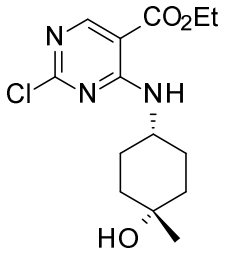
Intermediário 53: 2-cloro-9-(4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00272] Brometo de metilmagnésio (3 M, 0,89 mL, 2,67 mmol) foi

adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (500 mg, 1,78 mmol) em THF (10 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 4 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia C18-*flash*, gradiente de eluição MeOH em água de 0 a 100%, para originar o composto do título (400 mg, 76%) como um sólido branco (mistura de diastereoisômeros);^{1}H RMN (diastereoisômero principal) (300 MHz, $CDCl_3$) 1,30 (3H, s), 1,47 (1H, s), 1,51 - 1,92 (6H, m), 2,44 - 2,83 (2H, m), 3,44 (3H, s), 4,26 - 4,50 (1H, m), 8,01 (1H, s); *m/z* MH^+ 297.

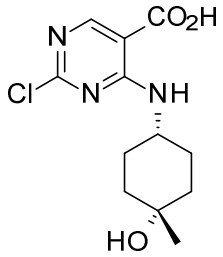
Intermediário 54: 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)-pirimidina-5-carboxilato de etila



[00273] DIPEA (8,76 mL, 50,31 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de (1*s*,4*s*)-4-amino-1-metilciclo-hexan-1-ol (5,00 g, 38,70 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (8,55 g, 38,70 mmol) em acetonitrila (143 mL) a -5 °C ao longo de um período de 15 min sob ar. A mistura reacional foi agitada durante 2 h, depois foi lentamente deixada a aquecer até à ta, concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (200 mL) e lavada com água, depois com salmoura sat. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. A mistura em bruto resultante foi suspensa em DCM (20 mL), e o sólido resultante foi isolado por filtração e foi lavado com DCM (5 mL) para originar o composto do título (3,8 g). O filtrado foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 70%, para originar o composto do título adicional (5,3 g). Ambos os lotes foram combinados para originar o composto do título (9,10 g, 75%) como um sólido bran-

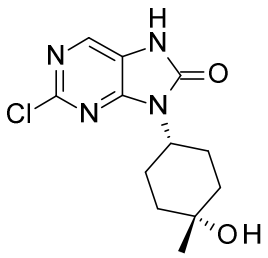
co; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,13 (3H, s), 1,32 (3H, t), 1,43 (2H, td), 1,53 - 1,61 (2H, m), 1,69 (4H, tt), 3,85 - 3,99 (1H, m), 4,15 (1H, s), 4,32 (2H, q), 8,27 (1H, d), 8,62 (1H, s); *m/z* MH^+ 314.

Intermediário 55: ácido 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00274] Hidróxido de lítio hidratado (2,17 g, 51,63 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)-pirimidina-5-carboxilato de etila (8,10 g, 25,81 mmol) em THF (97 mmol) e água (32,3 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M, e o sólido resultante foi isolado por filtração para originar o composto do título (7,35 g, 100%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,13 (3H, s), 1,43 (2H, td), 1,52 - 1,75 (6H, m), 3,89 (1H, qd), 4,15 (1H, s), 8,50 (1H, d), 8,58 (1H, s), 13,75 (1H, s); *m/z* MH^+ 286.

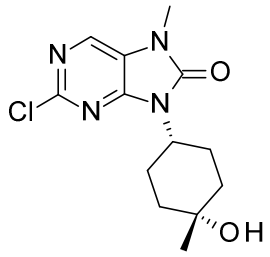
Intermediário 56: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00275] Azida de difenilfosforila (4,79 mL, 22,22 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 2-cloro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (6,35 g, 22,22 mmol) e trietilamina (3,10 mL, 22,22 mmol) em THF (123 mL) à ta. A

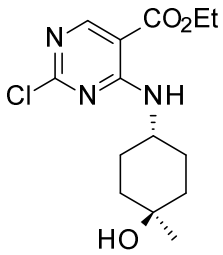
mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 24 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e vertida em água (100 mL). A mistura resultante foi parcialmente concentrada *in vacuo,* e o precipitado resultante foi isolado por filtrado, lavado com água, depois seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (5,39 g, 86%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,15 (3H, s), 1,39 - 1,52 (4H, m), 1,66 (2H, d), 2,54 - 2,71 (2H, m), 4,10 (2H, qd), 8,11 (1H, s), 11,55 (1H, s); *m/z* MH^+ 283.

Intermediário 57: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



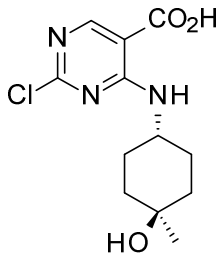
[00276] Hidróxido de sódio aq. a 2 M (37,5 mL, 74,98 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (4,24 g, 15,00 mmol) e iodometano (4,69 mL, 74,98 mmol) em THF (73,2 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O precipitado branco resultante foi isolado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (3,64 g, 82%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,15 (3H, s), 1,47 (4H, d), 1,66 (2H, d), 2,58 - 2,65 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,1 - 4,19 (2H, m), 8,33 (1H, s); *m/z* MH^+ 297.

Intermediário 58: 2-cloro-4-(((1r,4r)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



[00277] DIPEA (17,53 mL, 100,62 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de (1*r*,4*r*)-4-amino-1-metilciclo-hexan-1-ol (10,00 g, 77,40 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (17,11 g, 77,40 mmol) em acetonitrila (300 mL) a -5 °C ao longo de 5 min sob ar. A mistura reacional foi agitada durante 18 h, deixando lentamente que aquecesse até à ta, depois foi concentrada *in vacuo*, diluída com EtO-Ac (200 mL) e lavada com água, depois com salmoura sat. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 50%, para originar o composto do título (17,85 g, 74%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,32 (3H, t), 1,46 - 1,58 (6H, m), 1,82 - 1,94 (2H, m), 4,06 (1H, dq), 4,26 (1H, s), 4,32 (2H, q), 8,45 (1H, d), 8,61 (1H, s); *m/z* MH^+ 314.

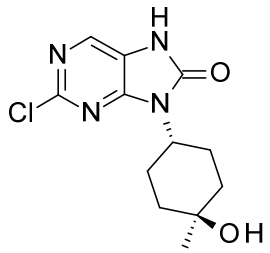
Intermediário 59: ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00278] Hidróxido de lítio hidratado (4,77 g, 113,77 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)-pirimidina-5-carboxilato de etila (17,85 g, 56,89 mmol) em THF (213 mmol) e água (71,1 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e

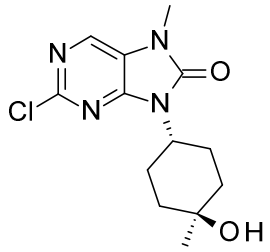
acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração para originar o composto do título (14,78 g, 91%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,43 - 1,56 (6H, m), 1,89 (2H, dt), 3,96 - 4,12 (1H, m), 4,26 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,69 (1H, d), 13,73 (1H, s); *m/z* MH^+ 286.

Intermediário 60: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



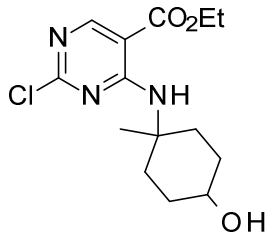
[00279] Azida de difenilfosforila (11,15 mL, 51,73 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 2-cloro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (14,78 g, 51,73 mmol) e trietilamina (7,21 mL, 51,73 mmol) em THF (286 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 24 h., depois foi deixada a resfriar até à ta, depois vertida em água (200 mL). A mistura resultante foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (12,53 g, 86%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,27 (3H, s), 1,53 (2H, td), 1,6 - 1,72 (4H, m), 2,24 - 2,44 (2H, m), 4,15 (1H, tt), 4,41 (1H, s), 8,12 (1H, s), 11,60 (1H, s); *m/z* MH^+ 283.

Intermediário 61: 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00280] Hidróxido de sódio a 2 M (44,8 mL, 89,66 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (5,07 g, 17,93 mmol) e iodometano (5,61 mL, 89,66 mmol) em THF (88 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 5 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O sódo resultante foi isolado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (4,00 g, 75%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,27 (3H, s), 1,46 - 1,6 (2H, m), 1,67 (4H, d), 2,33 (2H, ddd), 3,36 (3H, s), 4,19 (1H, ddt), 4,45 (1H, s), 8,35 (1H, s); *m/z* MH^+ 297.

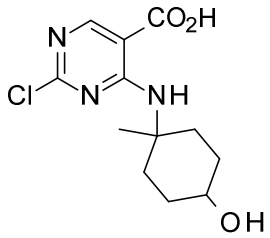
Intermediário 62: 2-cloro-4-((4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila



[00281] DIPEA (4,28 mL, 24,49 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (2,46 g, 11,13 mmol) e hidrocloreto de 4-amino-4-metil-ciclo-hexanol (2,00 g, 11,13 mL) em acetonitrila (40 mL) a 0 °C ao longo de 5 min. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, depois agitada à ta durante 6 h e concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com salmoura sat. (100 mL x 2). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 20%, para originar o composto do título (2,82 g, 81%) como uma goma amarelo-pálida; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,36 - 1,44 (3H, m), 1,44 - 1,58 (6H, m), 1,57 - 1,71 (1H, m), 1,72 - 2,13 (3H, m), 2,41 - 2,54 (2H, m), 3,63 - 3,75 (1H, m), 4,30 - 4,42 (2H, m), 8,52 - 8,59 (1H, m), 8,67 (1H, d); *m/z* MH^+ 314.

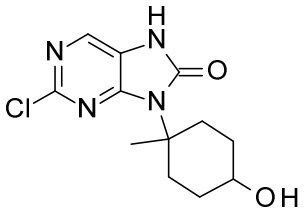
Intermediário 63: ácido 2-cloro-4-((4-hidróxi-1-metilciclo-

hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico



[00282] LiOH (0,43 g, 17,97 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-((4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxilato de etila (2,82 g, 8,99 mmol) em THF (25 mL) e água (25 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 5 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (2,17 g, 85%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,18 - 1,32 (2H, m), 1,34 - 1,52 (5H, m), 1,52 - 1,79 (2H, m), 2,21 - 2,30 (2H, m), 3,37 - 3,49 (1H, m), 4,55 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,74 (1H, s), 13,85 (1H, s); *m/z* MH^+ 286.

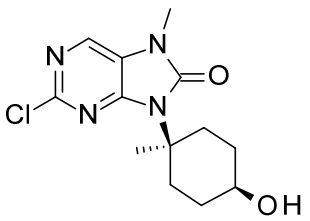
Intermediário 64: 2-cloro-9-(4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona

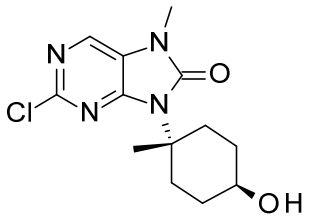


[00283] Azida de difenilfosforila (1,64 mL, 7,59 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 2-cloro-4-((4-hidróxi-1-meticiclo-hexil)amino)pirimidina-5-carboxílico (2,17 g, 7,59 mmol) e Et_3N (1,06 g, 7,59 mmol) em THF (20 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 ºC durante 2 dias, depois foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 50%, para originar o composto do título (1,79 g, 83%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,09 - 1,25 (2H, m), 1,34 -

1,64 (5H, m), 1,65 - 1,77 (2H, m), 3,17 (2H, d), 3,41 - 3,57 (1H, m), 4,07 - 4,15 (1H, m), 8,10 (1H, d), 11,61 (1H, s); *m/z* MH^+ 283.

Intermediários 65 e 66: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona e 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



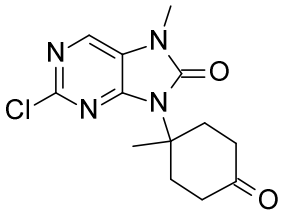


[00284] Uma solução de NaOH (1,27 g, 31,66 mmol) em água (24 mL) foi adicionada a uma mistura agitada de 2-cloro-9-(4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (1,79 g, 6,33 mmol), iodo-metano (1,97 mL, 31,66 mmol) e brometo de tetrabutilmagnésio (0,204 g, 0,63 mmol) em DCM (40 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois foi extraída com DCM (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 40%, para originar os compostos do título:

[00285] Produto menor 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (0,26 g, 14%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,66 (3H, s), 1,67 - 1,85 (4H, m), 2,19 - 2,31 (2H, m), 2,91 - 3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,89 - 3,99 (1H, m), 7,99 (1H, s), um próton permutável não observado; *m/z* MH^+ 297.

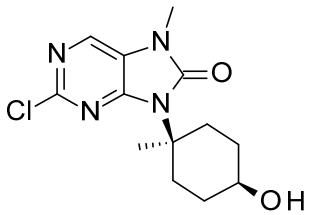
[00286] Produto maior 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (1,440 g, 77%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,42 - 1,50 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,58 - 1,88 (2H, m), 1,88 - 2,00 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,52 - 3,63 (2H, m), 3,72 - 3,84 (1H, m), 7,99 (1H, s), um próton permutável não observado; *m/z* MH^+ 297.

Intermediário 67: 2-cloro-7-metil-9-(1-metil-4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00287] Periodinano de Dess-Martin (1,07 g, 2,53 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (0,50 g, 1,68 mmol) em DCM (10 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 4 h, depois foi extinta com $NaHCO_3$ aq. sat. (20 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* C18-*flash*, gradiente de eluição MeOH em água de 0 a 50%, para originar o composto do título (0,43 g, 87%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,52 (3H, s), 1,88 - 2,05 (2H, m), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,37 - 2,49 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45 - 3,60 (2H, m), 8,37 (1H, s); *m/z* MH^+ 295.

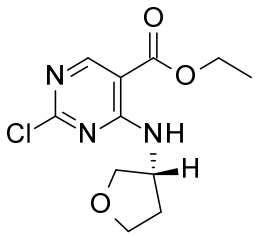
Intermediário 68: 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00288] Boro-hidreto de sódio (135 mg, 3,56 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(1-metil-4-oxociclo-hexil)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (700 mg, 2,37 mmol) em MeOH (15 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada durante 2 h à ta, depois foi extinta com NH_4Cl aq. sat. (1 mL) e concentrada *in vacuo*. A mistura em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição DCM em EtOAc de 0 a 40%, para originar o

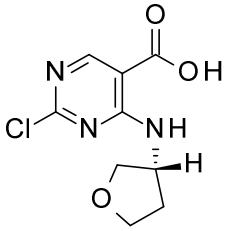
composto do título (50 mg, 7%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 - 1,53 (5H, m), 1,54 - 1,65 (2H, m), 2,01 - 2,13 (2H, m), 2,79 - 2,84 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,59 - 3,70 (1H, m), 4,51 (1H, d), 8,33 (1H, s); *m/z* MH^+ 297.

Intermediário 69: 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila



[00289] DIPEA (4,74 mL, 27,14 mmol) foi adicionada a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (5,00 g, 22,62 mmol) e (*R*)-tetra-hidrofuran-3-amina (1,97 g, 22,62 mL) em MeCN (100 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 4 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 9%, para originar o composto do título (4,90 g, 80%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,40 (3H, t), 1,80 - 1,98 (1H, m), 2,29 - 2,46 (1H, m), 3,69 - 3,78 (1H, m), 3,79 - 3,93 (1H, m), 3,95 - 4,05 (2H, m), 4,36 (2H, q), 4,68 - 4,90 (1H, m), 8,55 (1H, s), 8,66 - 8,71 (1H, m); *m/z* MH^+ 272.

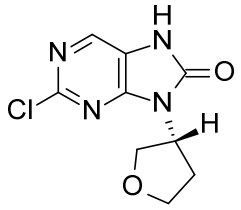
Intermediário 70: ácido 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico



[00290] Uma solução de LiOH (0,864 g, 36,07 mmol) em água (40,0 mL) foi adicionada a uma solução agitada de 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-

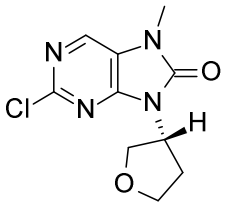
hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila (4,90 g, 18,03 mmol) em THF (40 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 3 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (3,90 g, 89%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 2,01 - 2,14 (1H, m), 2,40 - 2,54 (1H, m), 3,89 - 4,23 (4H, m), 5,01 - 5,13 (1H, m), 8,78 (1H, s), 9,08 (1H, d), um próton permutável não observado; *m/z* MH^+ 244.

Intermediário 71: 2-cloro-9-[(3*R*)-tetra-hidrofuran-3-il]-7H-purin-8-ona



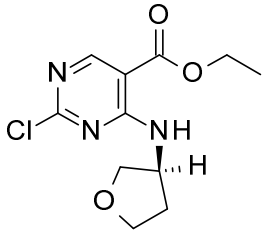
[00291] Azida de difenilfosforila (3,45 mL, 16,01 mmol) foi adicionada a ácido 2-cloro-4-[[(3*R*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico (3,90 g, 16,01 mmol) e trietilamina (2,23 mL, 16,01 mmol) em THF (70 mL). A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 24 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 50%, para originar o composto do título (3,20 g, 83%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,16 - 2,30 (1H, m), 2,35 - 2,48 (1H, m), 3,81 - 3,94 (2H, m), 3,94 - 4,02 (1H, m), 4,05 - 4,15 (1H, m), 4,91 - 5,03 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,68 (1H, s); *m/z* MH^+ 241.

Intermediário 72: 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00292] NaH (0,532 g, 13,30 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-[(3*R*)-tetra-hidrofuran-3-il]-7H-purin-8-ona (3,2 g, 13,30 mmol) em DMF (40 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 1 h, depois MeI (5,66 g, 39,89 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 5 h, depois concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 50%, para originar o composto do título (3,20 g, 94%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (300 MHz, MeOD) 2,28 - 2,47 (1H, m), 2,50 - 2,67 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,94 - 4,15 (3H, m), 4,23 - 4,37 (1H, m), 5,08 - 5,24 (1H, m), 8,23 (1H, s); *m/z* MH^+ 255.

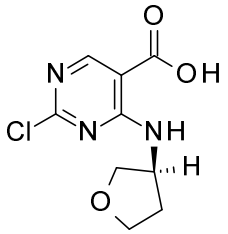
Intermediário 73: 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila



[00293] DIPEA (4,74 mL, 27,14 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (5 g, 22,62 mmol) e (*S*)-tetra-hidrofuran-3-amina (1,97 g, 22,62 mL) em acetonitrila (100 mL) a 0 °C ao longo de um período de 2 min. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, depois foi agitada à ta durante 16 h e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 5%, para originar o composto do título (4,60 g, 75%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz , DMSO) 1,32 (3H, t), 1,83 - 1,95 (1H, m), 2,21 - 2,35 (1H, m), 3,61 - 3,69 (1H, m), 3,69 - 3,92 (3H, m), 4,27 - 4,37 (2H, m), 4,57 -

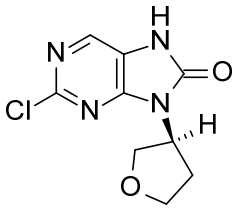
4,68 (1H, m), 8,44 (1H, d), 8,63 (1H, s); *m/z* MH^+ 272.

Intermediário 74: ácido 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico



[00294] LiOH (0,811 g, 33,86 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxilato de etila (4,60 g, 16,93 mmol) em THF (50 mL) e água (25 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, agitada à ta durante 2 h, parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (3,50 g, 85%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,81 - 1,93 (1H, m), 2,21 - 2,35 (1H, m), 3,60 - 3,68 (1H, m), 3,69 - 3,94 (3H, m), 4,56 - 4,68 (1H, m), 8,63 (2H, d), 13,84 (1H, s); *m/z* MH^+ 244.

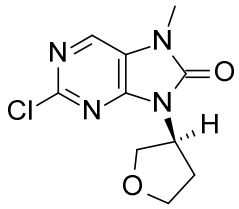
Intermediário 75: 2-cloro-9-[(3*S*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00295] Azida de difenilfosforila (3,10 mL, 14,37 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 2-cloro-4-[[(3*S*)-tetra-hidrofuran-3-il]amino]pirimidina-5-carboxílico (3,5 g, 14,4 mmol) e Et_3N (2,00 g, 14,4 mmol) em THF (100 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 2 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 50%, para originar o composto do

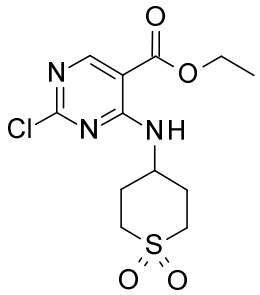
título (3,20 g, 93%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,16 - 2,32 (1H, m), 2,35 - 2,48 (1H, m), 3,81 - 3,92 (2H, m), 3,97 (1H, t), 4,10 (1H, q), 4,91 - 5,03 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,66 (1H, s); *m/z* MH^+ 241.

Intermediário 76: 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00296] NaH (0,532 g, 13,30 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-[(3S)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (3,2 g, 13,30 mmol) em DMF (30 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. MeI (2,49 mL, 39,9 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois foi extinta com água (5 mL) e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 40%, para originar o composto do título (2,90 g, 86%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,35 - 2,48 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,82 - 3,94 (2H, m), 3,98 (1H, t), 4,11 (1H, q), 4,95 - 5,07 (1H, m), 8,36 (1H, s); *m/z* MH^+ 255.

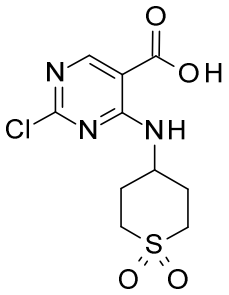
Intermediário 77: 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidina-5-carboxilato de etila



[00297] DIPEA (7,68 mL, 44,0 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (4,42 g, 20,0 mmol) e hidro-

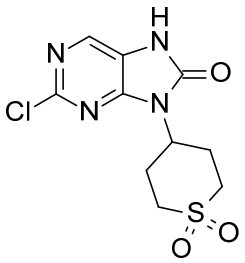
cloreto de 1,1-dióxido de 4-aminotetra-hidro-2*H*-tiopirano (3,71 g, 20,0 mmol) em acetonitrila (80 mL) a 0 °C ao longo de um período de 5 min. A mistura resultante foi agitada à ta durante 6 h, depois foi concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (500 mL) e lavada com salmoura sat. (100 mL x 2). A camada orgânica foi isolada e seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em DCM de 0 a 6%, para originar o composto do título (2,40 g, 36%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,42 (3H, t), 2,23 - 2,38 (2H, m), 2,40 - 2,51 (2H, m), 3,10 - 3,27 (4H, m), 4,34 - 4,50 (3H, m), 8,57 (1H, d), 8,73 (1H, s); *m/z* MH^+ 334.

Intermediário 78: ácido 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidina-5-carboxílico



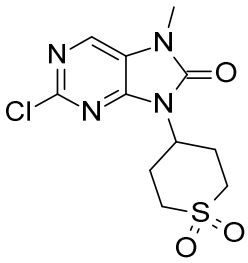
[00298] LiOH (0,344 g, 14,38 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidina-5-carboxilato de etila (2,40 g, 7,19 mmol) em THF (25 mL) e água (25 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à ta durante 5 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (50 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (2,08 g, 95%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,00 - 2,15 (2H, m), 2,18 - 2,30 (2H, m), 3,02 - 3,14 (2H, m), 3,34 - 3,55 (2H, m), 4,27 - 4,42 (1H, m), 8,57 (1H, d), 8,61 (1H, s), 13,84 (1H, s); *m/z* MH^+ 306.

Intermediário 79: 2-cloro-9-(1,1-dioxotian-4-il)-7*H*-purin-8-ona



[00299] Azida de difenilfosforila (1,46 mL, 6,80 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 2-cloro-4-[(1,1-dioxotian-4-il)amino]pirimidina-5-carboxílico (2,08 g, 6,80 mmol) e trietilamina (0,948 g, 6,80 mmol) em THF (40 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 2 dias, depois foi vertida em água (75 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (25 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (1,72 g, 84%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,05 - 2,15 (2H, m), 2,81 - 3,03 (2H, m), 3,07 - 3,23 (2H, m), 3,43 - 3,56 (2H, m), 4,59 - 4,72 (1H, m), 8,15 (1H, s), 11,69 (1H, s); *m/z* MH^+ 303.

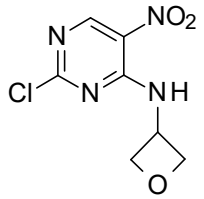
Intermediário 80: 2-cloro-9-(1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00300] NaH (0,337 g, 8,42 mmol) foi adicionado em uma porção a 2-cloro-9-(1,1-dioxotian-4-il)-7*H*-purin-8-ona (1,70 g, 5,62 mmol) em DMF (25 mL) à ta, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. MeI (0,53 mL, 8,42 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 2 h, depois foi diluída com água (50 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (1,67 g, 94%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,05 - 2,15 (2H, m), 2,81

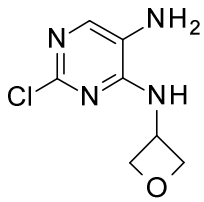
- 2,96 (2H, m), 3,09 - 3,21 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,44 - 3,57 (2H, m), 4,64 - 4,77 (1H, m), 8,38 (1H, s); *m/z* MH^+ 317.

Intermediário 81: 2-cloro-5-nitro-*N*-(oxetan-3-il)pirimidin-4-amina



[00301] Oxetan-3-amina (1,507 g, 20,62 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (4,00 g, 20,62 mmol) e DIPEA (4,67 mL, 26,81 mmol) em DCM (100 mL) a -78 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 2 h, depois foi lavada sequencialmente com água (100 mL) e salmoura sat. (100 mL). A camada orgânica foi filtrada através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 100%, para originar o composto do título (3,70 g, 78%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 4,71 (2H, t), 4,77 (2H, t), 5,09 (1H, qd), 9,06 (1H, s), 9,34 (1H, d).

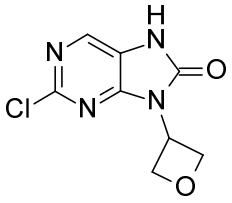
Intermediário 82: 2-cloro-*N*4-(oxetan-3-il)pirimidina-4,5-diamina



[00302] Platina (10% em carbono) (0,313 g, 1,60 mmol) foi adicionada a 2-cloro-5-nitro-*N*-(oxetan-3-il)pirimidin-4-amina (3,70 g, 16,04 mmol) em EtOAc (50 mL) à ta. A mistura reacional foi purgada com hidrogênio e agitada sob hidrogênio à ta durante 18 h. A mistura reacional foi diluída com MeOH (para solubilizar o produto) e filtrada, lavando o precipitado com MeOH. As camadas de MeOH combinadas foram concentradas *in vacuo* para originar o composto do título (3,10 g, 96%)

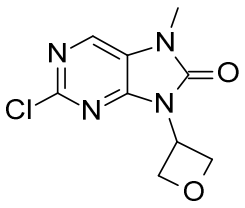
como um sólido esbranquiçado; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 4,49 (2H, t), 4,83 (2H, t), 4,9 - 5,06 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, d); *m/z* MH^+ 201.

Intermediário 83: 2-cloro-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00303] 2-cloro-*N*4-(oxetan-3-il)pirimidina-4,5-diamina (3,10 g, 15,45 mmol) foi colocada em um frasco em THF (100 mL) à ta. Di(1H-imidazol-1-il)metanona (4,01 g, 24,72 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 1 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi parcialmente concentrada (~50%) *in vacuo*. O precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (2,75 g, 79%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 4,77 (2H, dd), 5,24 (2H, t), 5,46 (1H, p), 8,15 (1H, s), 11,68 (1H, s); *m/z* MH^+ 227.

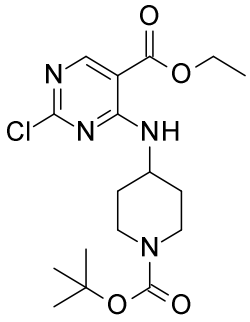
Intermediário 84: 2-cloro-7-metil-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00304] Hidreto de sódio (60%) (0,73 g, 18,20 mmol) foi adicionado porção a porção a 2-cloro-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (2,75 g, 12,13 mmol) em DMF (25 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada durante 30 min, depois resfriada até 0 °C e iodometano (2,28 mL, 36,40 mmol) foi adicionado gota a gota. A solução resultante foi agitada à ta durante 1 h. A mistura reacional foi vertida em água, o sólido

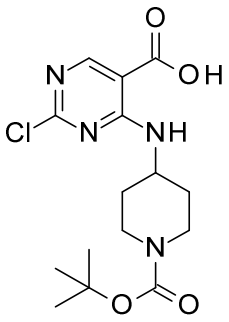
foi separado por filtração e seco até ao composto do título (2,80 g, 96%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 3,36 (3H, s), 4,79 (2H, dd), 5,23 (2H, t), 5,50 (1H, p), 8,38 (1H, s); *m/z* MH^+ 241.

Intermediário 85: 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila



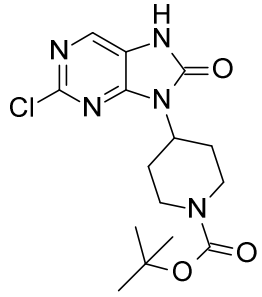
[00305] DIPEA (20,49 mL, 117,63 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (18,12 g, 90,48 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (20,00 g, 90,48 mmol) em acetonitrila (334 mL) a -5 °C ao longo de um período de 15 min sob ar. A mistura reacional foi agitada durante 2 h, deixando lentamente que aquecesse até à ta, depois foi concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com água, depois salmoura sat. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 40%, para originar o composto do título (24,56 g, 71%) como sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,43 - 1,53 (2H, m), 1,84 - 1,91 (2H, m), 2,9 - 3,03 (2H, m), 3,87 (2H, d), 4,17 (1H, ddt), 4,32 (2H, q), 8,31 (1H, d), 8,64 (1H, s); *m/z* MH^+ 385.

Intermediário 86: ácido 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico



[00306] Hidróxido de lítio hidratado (5,36 g, 127,63 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-[(1-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidil)amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila (24,56 g, 63,82 mmol) em THF (239 mL) e água (80 mL) a 20 °C. A solução resultante foi agitada a 25 °C durante 3 h. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A mistura reacional foi acidificada com HCl a 2 M. O sólido branco resultante foi filtrado para originar o composto do título (22,72 g, 100%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,37 - 1,51 (11H, m), 1,89 (2H, dd), 2,97 (2H, s), 3,86 (2H, d), 4,14 (1H, qd), 8,56 (1H, d), 8,60 (1H, s); *m/z* MH^+ 357.

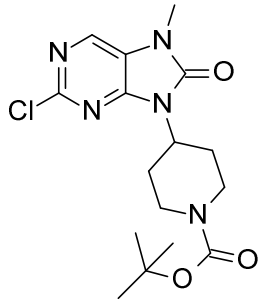
Intermediário 87: 4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00307] Azida de difenilfosforila (13,72 mL, 63,68 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (22,72 g, 63,68 mmol) e trietilamina (8,88 mL, 63,68 mmol) em THF (352 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 24 h, deixada a resfriar até à ta, depois vertida em água (200 mL) e parcialmente concentrada *in vacuo*. O precipitado resultante foi isolado por

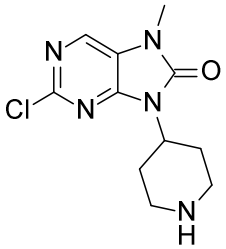
filtração, lavado com água e seco *in vacuo* para originar o composto do título (23,56 g, 105%) como um sólido branco que foi usado no próximo passo sem purificação; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,44 (9H, s), 1,68 - 1,8 (2H, m), 2,19 - 2,36 (2H, m), 2,87 (2H, s), 4,07 (2H, d), 4,38 (1H, tt), 8,14 (1H, s), 11,63 (1H, s); *m/z* MH^+ 354.

Intermediário 88: 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00308] NaOH aq. a 2 M (159 mL, 317,97 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (22,50 g, 63,59 mmol) e iodometano (19,88 mL, 317,97 mmol) em THF (310 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (17,98 g, 77%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,44 (9H, s), 1,7 - 1,78 (2H, m), 2,26 (2H, qd), 2,88 (2H, s), 3,36 (3H, s), 4,07 (2H, d), 4,42 (1H, tt), 8,36 (1H, s); *m/z* MH^+ 368.

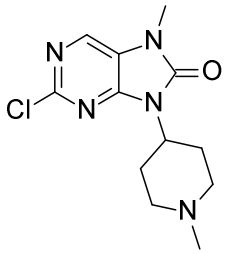
Intermediário 89: hidrocloreto de 2-cloro-7-metil-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00309] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (6,80 mL, 27,19 mmol) foi adici-

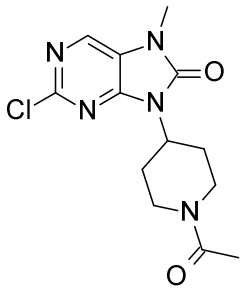
onado a 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,0 g, 5,44 mmol) em metanol (25 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O sólido resultante foi triturado com EtOAc e uma pequena quantidade de metanol para originar o composto do título (1,61 g, 97%) como o sal de HCl; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,97 (2H, d), 2,58 (2H, dd), 3,04 - 3,16 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,41 (2H, d), 4,58 (1H, ddd), 8,39 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,08 (1H, s); *m/z* MH^+ 268.

Intermediário 90: 2-cloro-7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



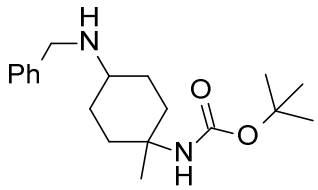
[00310] Formaldeído (37% em água) (0,20 mL, 2,72 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (500 mg, 1,36 mmol) em ácido fórmico (2 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 55 °C durante 18 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, concentrada *in vacuo* e absorvida em $NaHCO_3$ aq. sat. (20 mL) e EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi isolada e passada através de um filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (200 mg, 52%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,62 - 1,72 (2H, m), 1,94 - 2,04 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,45 (2H, td), 2,85 - 2,93 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,1 - 4,23 (1H, m), 8,35 (1H, s); *m/z* MH^+ 282.

Intermediário 91: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00311] Cloreto de acetila (0,472 mL, 6,62 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado a trietilamina (2,51 mL, 18,04 mmol) e hidrocloreto de 2-cloro-7-metil-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (1,61 g, 5,29 mmol) em DCM (50 mL) a 0 °C e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. A mistura reacional foi diluída com DCM (50 mL), lavada sequencialmente com água (50 mL) e salmoura sat. (40 mL). A camada orgânica foi isolada e passada através de um filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (1,36 g, 83%) como um sólido bege; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,80 (2H, t), 2,06 (3H, s), 2,18 (1H, qd), 2,26 - 2,38 (1H, m), 2,66 (1H, t), 3,20 (1H, t), 3,36 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,4 - 4,6 (2H, m), 8,37 (1H, s); *m/z* MH^+ 310.

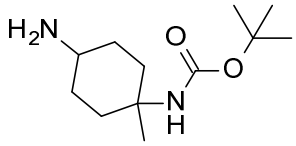
Intermediário 92: (4-(benzilamino)-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila



[00312] Benzilamina (2,309 mL, 21,12 mmol) foi adicionada em uma porção a (1-metil-4-oxociclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (4 g, 17,60 mmol) em DCM (45 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 2 h. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (7,46 g, 35,20 mmol) e AcOH (0,050 mL, 0,88 mmol) foram adicionados, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois foi extinta com Na_2CO_3 aq. sat. (100 mL) e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas com-

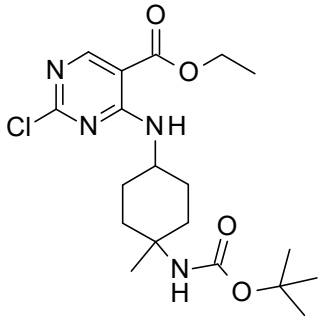
binadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 50%, para originar o composto do título (5,60 g, 100%) como um óleo incolor; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1,17 - 1,54 (15H, m), 1,73 - 1,89 (3H, m), 2,00 - 2,16 (1H, m), 2,44 - 2,69 (1H, m), 3,80 (2H, d), 4,40 - 4,49 (1H, m), 7,18 - 7,41 (5H, m), prótons NH não observados; *m/z* MH^+ 319.

Intermediário 93: (4-amino-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila



[00313] Pd/C a 10% (1,00 g, 9,40 mmol) e (4-(benzilamino)-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (5,60 g, 17,58 mmol) em etanol (50 mL) foram agitados sob 3 atm de hidrogênio à ta durante 30 h. A mistura reacional foi filtrada através de Celite® e concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (4,06 g, 101%) como um óleo amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,26 - 1,34 (5H, m), 1,42 (9H, s), 1,59 - 1,86 (5H, m), 2,00 - 2,12 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 3,45 (2H, s), 4,42 (1H, d).

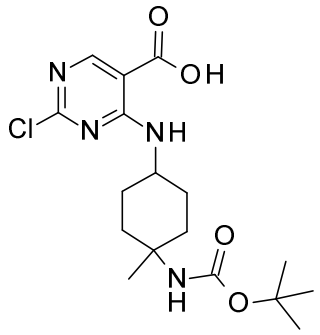
Intermediário 94: 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilciclo-hexil)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila



[00314] DIPEA (3,69 mL, 21,12 mmol) foi adicionada gota a gota a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (3,89 g, 17,60 mmol) e (4-

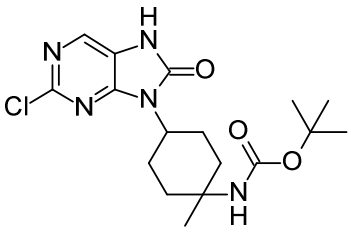
amino-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (4,02 g, 17,6 mL) em acetonitrila (80 mL) a 0 °C ao longo de um período de 2 min. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 10%, para originar o composto do título (6,0 g, 83%) como uma goma amarela; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,33 - 1,43 (6H, m), 1,43 - 1,64 (11H, m), 1,70 - 1,82 (1H, m), 1,85 - 2,01 (4H, m), 2,17 (1H, s), 4,07-4,24 (2H, m), 4,30 - 4,42 (2H, m), 8,24 - 8,57 (1H, m), 8,67 (1H, s); *m/z* MH^+ 413.

Intermediário 95: ácido 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilciclo-hexil)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico



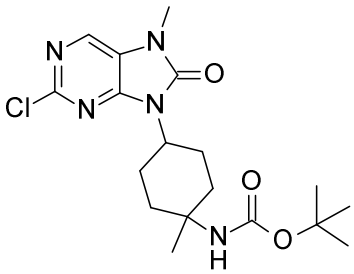
[00315] LiOH (0,696 g, 29,06 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilciclo-hexil)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (6,0 g, 14,5 mmol) em THF (50 mL) e água (50 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à ta durante 5 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (20 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (5,24 g, 94%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,16 - 1,63 (16H, m), 1,67 - 1,89 (3H, m), 2,08 - 2,18 (1H, m), 3,82 - 4,08 (1H, m), 6,44 (1H, d), 8,56 (1H, s), 8,57 - 8,82 (1H, m); *m/z* MH^+ 385.

Intermediário 96: (4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila



[00316] Azida de difenilfosforila (2,91 mL, 13,51 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 4-((4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-metilciclo-hexil)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (5,20 g, 13,51 mmol) e trietilamina (1,88 mL, 13,51 mmol) em THF (50 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 2 dias, depois foi deixada a resfriar até à ta e vertida em água (150 mL). O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água (25 mL) e seco *in vacuo* para originar o composto do título (4,53 g, 88%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,24 (3H, d), 1,34 - 1,51 (10H, m), 1,58 - 1,80 (3H, m), 1,93 (1H, d), 2,27 - 2,46 (3H, m), 4,07 - 4,20 (1H, m), 6,52 (1H, d), 8,12 (1H, d), 11,62 (1H, d); *m/z* MH^+ 382.

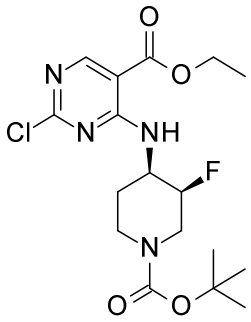
Intermediário 97: (4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclo-hexil) de *terc*-butila



[00317] DMF-DMA (2,01 mL, 15,0 mmol) foi adicionado em uma porção a (4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila (1,909 g, 5,00 mmol) em DMF (20 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 6 h, deixada a resfriar até à ta, depois extinta com água (100 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de pe-

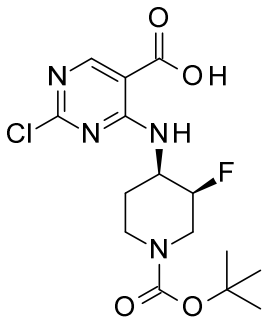
tróleo de 0 a 30%, para originar o composto do título (1,540 g, 78%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,36 - 1,55 (14H, m), 1,59 - 1,80 (2H, m), 1,99 - 2,09 (1H, m), 2,25 - 2,34 (1H, m), 2,49 - 2,66 (2H, m), 3,45 (3H, d), 4,29 - 4,47 (1H, m), 4,58 (1H, d), 8,01 (1H, d); *m/z* MH^+ 396.

Intermediário 98: 4-(((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila



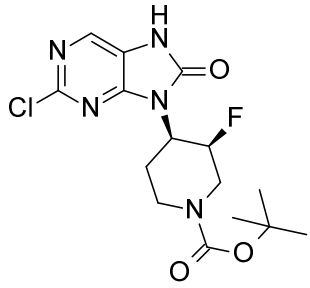
[00318] DIPEA (5,19 mL, 29,78 mmol) foi adicionada porção a porção a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (5,06 g, 22,91 mmol) e (3*S*,4*R*)-4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,00 g, 22,91 mmol) em acetonitrila (100 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada à ta durante 4 h, depois concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (200 mL) e lavada sequencialmente com água (100 mL) e salmoura sat. (100 mL). A camada orgânica foi filtrada através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 50%, para originar o composto do título (4,87 g, 53%) como um sólido cristalino branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,56 - 1,67 (1H, m), 1,82 (1H, d), 2,93 (1H, s), 4,01 (1H, s), 4,33 (5H, q), 4,86 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,69 (1H, s); *m/z* MH^+ 403.

Intermediário 99: ácido 4-(((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico



[00319] Hidróxido de lítio hidratado (0,99 g, 23,58 mmol) em água (45 mL) foi adicionado a 4-((((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (4,75 g, 11,79 mmol) em THF (45 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco para dar o composto do título (4,24 g, 96%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,60 (2H, d), 1,82 (1H, d), 4,01 (1H, s), 4,18 - 4,49 (3H, m), 4,85 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,79 (1H, s); *m/z* MH^+ 375.

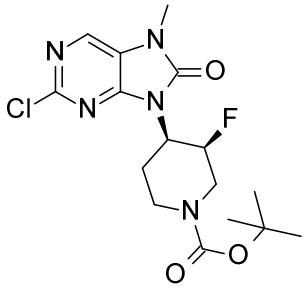
Intermediário 100: (3*S*,4*R*)-4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00320] Azida de difenilfosforila (2,44 mL, 11,31 mmol) foi adicionada a ácido 4-(((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-ol)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (4,24 g, 11,31 mmol) e trietilamina (1,58 mL, 11,31 mmol) em THF (75 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 16 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e água (150 mL) foi adicionada e foi parcialmente concentrada *in vacuo*. O sólido resultante foi isolado por filtração e seco *in*

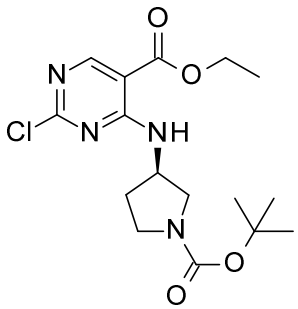
vacuo para originar o composto do título (3,94 g, 94%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 (9H, s), 1,82 (1H, d), 4,09 - 4,37 (4H, m), 4,53 (1H, ddd), 4,82 (2H, d), 8,17 (1H, s), 11,71 (1H, s); *m/z* MH^+ 372.

Intermediário 101: (3*S*,4*R*)-4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



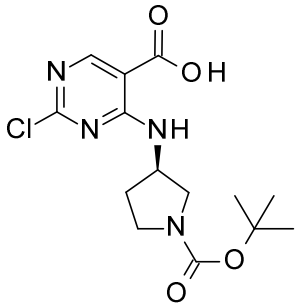
[00321] NaOH aq. a 2 M (23,13 mL, 46,26 mmol) foi adicionado em uma porção a (3*S*,4*R*)-4-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,44 g, 9,25 mmol) e iodometano (2,89 mL, 46,26 mmol) em THF (50 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois foi concentrada *in vacuo* e diluída com água (50 mL). O precipitado resultante foi isolado por filtração e lavado com água para originar o composto do título (2,08 g, 58%) como um sólido laranja-claro; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 (9H, s), 1,82 (1H, d), 3,03 - 3,15 (2H, m), 3,38 (3H, s), 4,09 - 4,36 (3H, m), 4,58 (1H, ddt), 4,82 (1H, d), 8,39 (1H, s); *m/z* MH^+ 386.

Intermediário 102: 4-[[(3*R*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila



[00322] DIPEA (6,59 mL, 37,83 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de (*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,42 g, 29,10 mmol) e 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (6,43 g, 29,10 mmol) em acetonitrila (108 mL) a -5 °C ao longo de um período de 15 min sob ar. A mistura reacional foi agitada durante 2 h, deixando lentamente que aquecesse até à ta. A mistura reacional foi concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (100 mL) e lavada com água, depois salmoura sat. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, eluindo com EtOAc em *n*-heptano a 0-70%, para originar o composto do título (7,92 g, 73%) como sólido amarelo-pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,92 - 2,03 (1H, m), 2,19 (1H, s), 3,21 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H, dd), 4,32 (2H, q), 4,59 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,65 (1H, s); *m/z* MH^+ 371.

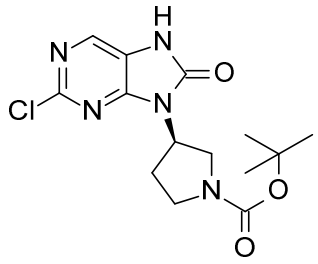
Intermediário 103: ácido 4-[[(3*R*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxílico



[00323] Hidróxido de lítio hidratado (1,79 g, 42,71 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-[[(3*R*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila (7,92 g, 21,36 mmol) em THF (80 mmol) e água (26,7 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois parcialmente concentrada *in vacuo* e acidificada com HCl aq. a 2 M. O sólido branco resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* a 45 ºC para originar o composto do título (7,07 g, 97%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,95 (1H, s), 2,19 (1H, s), 3,20 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H,

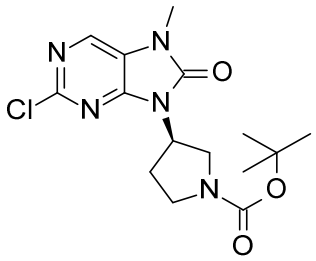
dd), 4,57 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,67 (1H, d), 13,80 (1H, s); *m/z* MH^+ 343.

Intermediário 104: (3*R*)-3-(2-cloro-8-oxo-7*H*-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



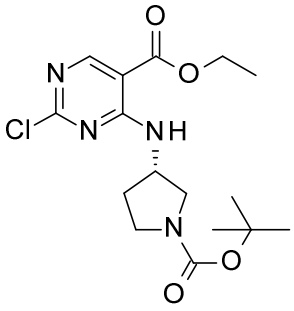
[00324] Azida de difenilfosforila (4,44 mL, 20,63 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de ácido 4-[[(3*R*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxílico (7,07 g, 20,63 mmol) e trietilamina (2,87 mL, 20,63 mmol) em THF (114 mL) à ta. A solução resultante foi agitada a 80 °C durante 24 h. A mistura foi deixada a resfriar, depois foi vertida em água (100 mL), não se formou nenhum precipitado. O solvente foi removido *in vacuo* fazendo com que um precipitado branco se formasse na água. O precipitado foi separado por filtração sob vácuo, lavado com água, seco ao ar *in vacuo* durante 30 minutos, depois colocado em forno a vácuo durante 4 h a 45 °C para originar o composto do título (5,45 g, 78%) como um sólido branco que foi usado no próximo passo sem purificação. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,19 (1H, s), 2,50 (1H, s)3,37 (1H, s), 3,53 - 3,67 (2H, m), 3,68 - 3,74 (1H, m), 4,94 (1H, q), 8,14 (1H, s), 11,64 (1H, s); *m/z* $[M-H]^-$ 338.

Intermediário 105: (3*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00325] Hidróxido de sódio a 2 M (36,8 mL, 73,6 mmol) foi adicionado em uma porção a (3*R*)-3-(2-cloro-8-oxo-7*H*-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,00 g, 14,72 mmol) e iodometano (4,60 mL, 73,58 mmol) em THF (71,8 mL) à ta sob ar. A mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois parcialmente concentrada *in vacuo* e extraída com DCM (100 mL). A camada orgânica foi isolada e passada através de um filtro de separação de fases, depois concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (5,17 g, 99%) como uma goma amarela. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,21 (1H, s), 2,53 (1H, d), 3,36 (4H, s), 3,5 - 3,75 (3H, m), 4,91 - 5,07 (1H, m), 8,37 (1H, s); *m/z* MH^+ 354.

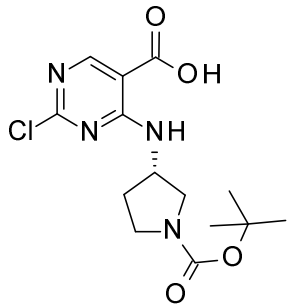
Intermediário 106: 4-[[(3*S*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila



[00326] (*S*)-3-aminopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (5,00 g, 26,84 mmol) foi lentamente adicionado a 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (5,93 g, 26,84 mmol) e DIPEA (6,08 mL, 34,90 mmol) em acetonitrila (100 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta e foi agitada à ta durante 4 h, depois concentrada *in vacuo*, diluída com EtOAc (200 mL) e lavada sequencialmente com água (100 mL) e salmoura sat. (100 mL). A camada orgânica foi filtra-

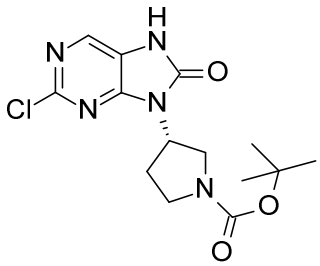
da através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em *n*-heptano de 0 a 50%, para originar o composto do título (5,40 g, 54%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (3H, t), 1,41 (9H, s), 1,99 (1H, d), 2,19 (1H, s), 3,21 (1H, dd), 3,37 (2H, t), 3,62 (1H, dd), 4,32 (2H, q), 4,59 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,65 (1H, s); *m/z* $[M-H]^-$ 369.

Intermediário 107: ácido 4-[[(3*S*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxílico



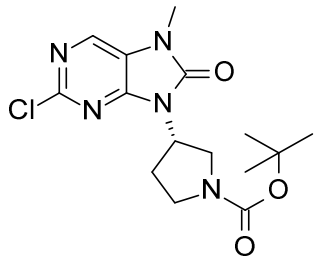
[00327] Hidróxido de lítio hidratado (1,22 g, 29,12 mmol) em água (50 mL) foi adicionado a 4-[[(3*S*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de etila (5,40 g, 14,56 mmol) em THF (50 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 2 h, depois foi parcialmente concentrada *in vacuo*, acidificada com HCl aq. a 2 M e extraída em DCM (100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), passada através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (4,95 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,41 (9H, s), 1,95 (1H, s), 2,19 (1H, s), 3,37 (2H, t), 3,59 - 3,64 (2H, m), 4,57 (1H, s), 8,61 (2H, s), 13,80 (1H, s); *m/z* MH^+ 343.

Intermediário 108: (3*S*)-3-(2-cloro-8-oxo-7*H*-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00328] Azida de difenilfosforila (3,08 mL, 14,29 mmol) foi adicionada a ácido 4-[[(3*S*)-1-*terc*-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]amino]-2-cloro-pirimidina-5-carboxílico (4,90 g, 14,29 mmol) e trietilamina (1,99 mL, 14,29 mmol) em THF (50 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 16 h, deixada a resfriar até à ta e diluída com água (100 mL). O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* para originar o composto do título (4,35 g, 90%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,41 (9H, s), 2,19 (1H, s), 3,37 (1H, d), 3,5 - 3,67 (3H, m), 3,67 - 3,74 (1H, m), 4,89 - 5,01 (1H, m), 8,14 (1H, s), 11,66 (1H, s); *m/z* MH^+ 340.

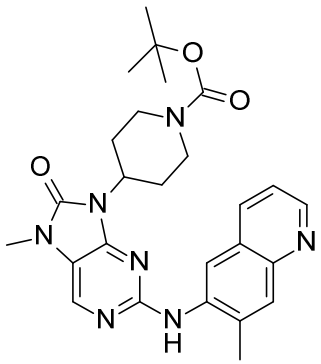
Intermediário 109: (3*S*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00329] Hidreto de sódio (60%) (0,662 g, 16,55 mmol) foi adicionado porção a porção a (3*S*)-3-(2-cloro-8-oxo-7*H*-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (3,75 g, 11,04 mmol) em DMF (30 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada durante 1 h, depois resfriada até 0 °C e iodometano (2,07 mL, 33,11 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi deixada a aquecer até à ta, depois foi agitada à ta durante 1 h. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (100 mL) e lavada sequencialmente com água (3 x 50 mL) e salmoura sat. (50 mL). A

camada orgânica foi passada através de um papel de filtro de separação de fases e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi triturado com EtOAc para originar o composto do título (1,65 g, 42%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,42 (9H, d), 2,21 (1H, s), 2,47 (1H, d), 3,36 (4H, s), 3,61 (2H, d), 3,70 (1H, dd), 4,92 - 5,04 (1H, m), 8,37 (1H, s); *m/z* MH^+ 354.

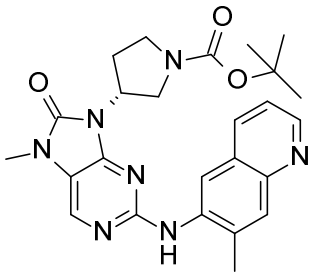
Intermediário 110: 4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00330] Carbonato de césio (33,4 g, 102,4 mmol) foi adicionado a 7-metilquinolin-6-amina (5,40 g, 34,1 mmol) e 4- (2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (12,56 g, 34,13 mmol) em tetra-hidrofurano de 2-metila (110 mL). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura reacional durante 5 min. 2,2'-Bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (1,06 g, 1,71 mmol) e diacetoxipaládio (0,192 g, 0,85 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 1 h, depois deixada a resfriar até à ta. A mistura reacional foi resfriada até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com MeOH a 10% em DCM (100 mL). O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O material em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição (MeOH em EtOAc a 10%) em *n*-heptano de 0 a 100%, para originar o composto do título (14,70 g, 88%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,35 (9H, s), 1,78 (2H, d), 2,36 (2H, qd), 2,50 (3H, s), 2,84 (2H, s), 3,30 (3H, s), 4,05 - 4,17 (2H, m), 4,37 (1H, tt), 7,38 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,07 - 8,15 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,51 (1H, s),

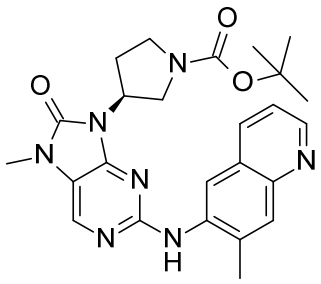
8,72 (1H, dd); *m/z* MH^+ 490.

Intermediário 111: (3*R*)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]-1-carboxilato de *terc*-butila



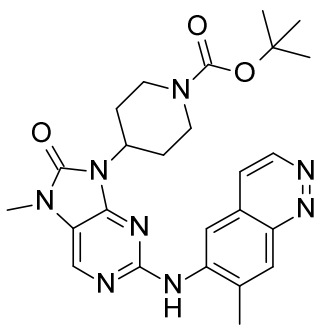
[00331] Carbonato de césio (368 mg, 1,13 mmol) foi adicionado em uma porção a 7-metilquinolin-6-amina (89 mg, 0,57 mmol) e (3*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,57 mmol) em 1,4-dioxano (3,2 mL) a 20 °C e desgaseificado por borbulhamento de nitrogênio através da mistura durante 5 minutos. Brettphos pré-cat G3 (25,6 mg, 0,03 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida a 100 °C durante 2 h. A mistura reacional foi filtrada a quente e o copo do filtro lavado com DCM (20 mL). A camada de DCM foi evaporada e o resíduo foi absorvido em sílica, depois purificado por fcc (coluna Interchim de 12 g), gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5% para originar o composto do título (174 mg, 64,7%) como uma goma amarela; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,37 (9H, s), 2,18 (1H, d), 2,5 (3H, s), 2,64 - 2,76 (1H, m), 3,33 (4H, s), 3,53 (1H, s), 3,64 (1H, s), 3,75 (1H, s), 4,96 (1H, s), 7,38 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,73 (1H, dd); *m/z* MH^+ 476.

Intermediário 112: (3*S*)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]-1-carboxilato de *terc*-butila



[00332] Carbonato de césio (368 mg, 1,13 mmol) foi adicionado a 7-metilquinolin-6-amina (71,5 mg, 0,45 mmol) e (3*S*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,57 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). Brettphos pré-cat G3 (25,6 mg, 0,03 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h. 5% adicionais de catalisador Brettphos pré-cat G3 foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com DCM (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e o produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, para originar o composto do título (80 mg, 30%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,47 (9H, d), 2,23 (1H, s), 2,59 (3H, s), 2,91 (1H, dq), 3,43 (4H, s), 3,66 - 3,91 (2H, m), 4,02 (1H, d), 5,10 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,31 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,75 (1H, dd); *m/z* MH^+ 476.

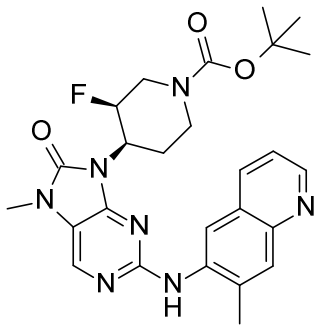
Intermediário 113: 4-(7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00333] Carbonato de césio (531 mg, 1,63 mmol) foi adicionado a 7-

metilcinolin-6-amina (130 mg, 0,82 mmol) e 4- (2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (300 mg, 0,82 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL). Brettphos pré-cat G3 (37 mg, 0,04 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 1 h. 5% adicionais de catalisador Brettphos pré-cat G3 foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de catalisador foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. 5% adicionais de catalisador foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e filtrada, e o sólido foi lavado com MeOH a 10% em DCM (3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*, e a mistura em bruto resultante foi purificada por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, para originar o composto do título (138 mg, 35%) como um óleo marrom; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,33 (9H, s), 1,80 (2H, d), 2,08 (2H, s), 2,63 (3H, s), 2,88 (2H, s), 3,37 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,40 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,10 (1H, d); *m/z* MH^+ 491.

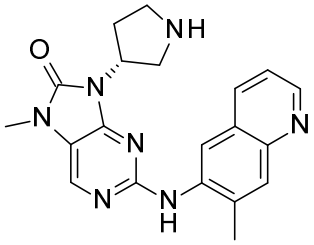
Intermediário 114: (3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00334] Carbonato de césio (760 mg, 2,33 mmol) foi adicionado a 7-metilquinolin-6-amina (123 mg, 0,78 mmol) e (3*S*,4*R*)-4- (2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato

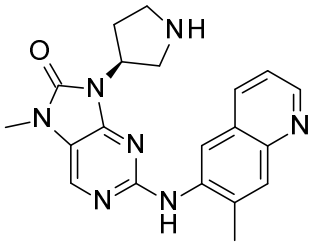
de *terc*-butila (300 mg, 0,78 mmol) em tetra-hidrofurano de 2-metila (4 mL). A solução foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio através da mistura reacional durante 5 minutos. 2,2'-Bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftaleno (24,2 mg, 0,04 mmol) e diacetoxipaládio (4,36 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 3 h, depois deixada a resfriar até à ta, concentrada *in vacuo*, absorvida em DCM (3 mL) e filtrada. O filtrado foi purificado por fcc, gradiente de eluição metanol em DCM de 0 a 10%, para originar o composto do título (132 mg, 33%) como um sólido dourado; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,21 – 1,51 (9H, m), 1,88 (1H, d), 2,96 (1H, s), 3,11 – 3,29 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,17 (1H, s), 4,31 (1H, s), 4,53 (1H, dd), 4,88 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,72 (1H, dd); *m/z* MH^+ 508.

Intermediário 115: 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona



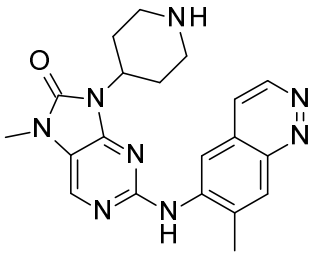
[00335] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,45 mL, 1,83 mmol) foi adicionado a (3*R*)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (174 mg, 0,37 mmol) em metanol (2,2 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. A mistura foi diluída com água (3 mL) para dissolver os sólidos, depois carregada em uma coluna SCX de 5 g, lavando com MeOH, depois eluindo com NH_3 a 1 N em MeOH. O solvente foi removido *in vacuo* para originar o composto do título (122 mg, 89%) como uma goma amarela, usada diretamente no seguinte passo; *m/z* $[MH]^-$ 374.

Intermediário 116: 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona



[00336] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,21 mL, 0,84 mmol) foi adicionado a (3*S*)-3-[7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-8-oxo-purin-9-il]pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (80 mg, 0,17 mmol) em metanol (1 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 2 h, depois foi concentrada *in vacuo* para originar o sal de HCl do composto do título (70 mg, 101%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,32 - 2,41 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,37 (3H, s), 3,57 (2H, q), 3,77 (1H, d), 5,11 - 5,22 (1H, m), 7,95 (1H, dd), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,07 (2H, dd), 9,51 (2H, s), 9,84 (1H, s); *m/z* $[M-H]^-$ 374.

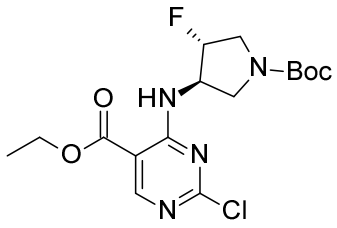
Intermediário 117: 7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00337] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,262 mL, 1,05 mmol) foi adicionado a 4-(7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato (103 mg, 0,21 mmol) em metanol (1,2 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois foi concentrada *in vacuo* e carregada em uma coluna SCX de 5 g, lavando com MeOH, depois eluindo com NH_3/MeOH a 1 N. O solvente foi removido *in vacuo*, MeCN (3 mL) foi adicionado e concentrado *in vacuo* para originar o composto do título (61 mg, 74%) como um sólido marrom; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, d), 2,53 (2H, s), 2,63

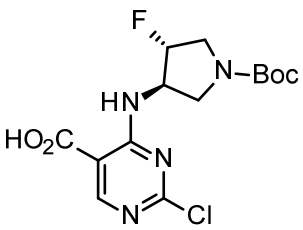
(1H, s), 2,65 (3H, s), 3,1 - 3,19 (3H, m), 3,37 (3H, s), 4,32 (1H, t), 8,08 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,12 (1H, d); *m/z* MH^+ 391.

Intermediário 118: 4-(((3R,4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila



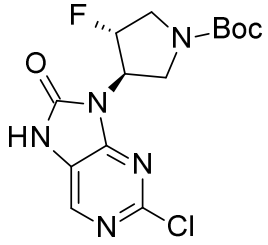
[00338] DIPEA (7,33 mL, 41,97 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução agitada de 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etila (4,64 g, 20,98 mmol) e (3*R*,4*R*)-3-amino-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (adquirido comercialmente) (4,5 g, 22,03 mmol) em MeCN (100 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 13 h. A mistura reacional foi combinada com uma mistura reacional em menor escala que usou reagentes e condições similares (máx. 2,26 mmol do produto desejado) e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição EtOAc em éter de petróleo de 0 a 30%, para originar o composto do título (7,60 g, 84% globalmente) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,31 (3H, q), 1,43 (9H, s), 3,39 – 3,80 (4H, m), 4,21 – 4,38 (2H, m), 4,70 (1H, s), 5,26 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,69 (1H, s); *m/z* MH^+ 389.

Intermediário 119: ácido 4-(((3*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico



[00339] Uma solução de hidróxido de lítio (0,91 g, 38,06 mmol) em água (150 mL) foi adicionada em uma porção a uma solução agitada de 4-(((3*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-il)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxilato de etila (7,40 g, 19,03 mmol) em THF (150 mL) à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 16 h, depois concentrada *in vacuo*, diluída com água (100 mL) e acidificada até pH 2 usando HCl aq. a 2 M. O precipitado resultante foi coletado e seco sob vácuo para originar o composto do título (6,10 g, 89%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,39 – 3,81 (5H, m), 4,67 (1H, s), 5,25 (1H, d), 8,64 (1H, s), 13,78 (1H, s l); *m/z* MH^+ 361.

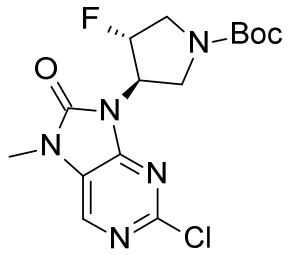
Intermediário 120: (3R,4R)-3-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00340] Azida difenilfosfônica (3,57 g, 12,97 mmol) foi adicionada em uma porção a ácido 4-(((3*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-3-ol)amino)-2-cloropirimidina-5-carboxílico (3,90 g, 10,81 mmol) e Et_3N (4,52 mL, 32,43 mmol) em tolueno (140 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar té à ta. A mistura reacional foi combinada com uma mistura de reação em menor escala que usou reagentes e condições similares (máx. 4,16 mmol do produto desejado) e a mistura resultante foi diluída com DCM (200 mL). A camada orgânica foi isolada e lavada com salmoura sat., depois seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5%, para originar o composto do título (3,50 g, 67% globalmente) como um óleo marrom. ^{1}H RMN (400

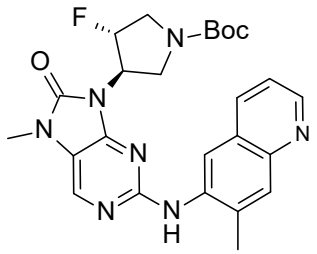
MHz, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,53 - 4,06 (4H, m), 5,03 (1H, d), 5,44 - 5,64 (1H, m), 8,18 (1H, s), 11,82 (1H, s); *m/z* MH^+ 358.

Intermediário 121: (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



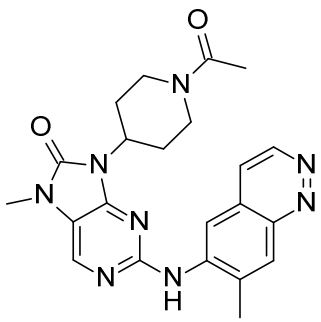
[00341] Hidreto de sódio a 60% p/p em óleo mineral (0,67 g, 16,77 mmol) foi adicionado porção a porção a (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (4,00 g, 11,18 mmol) em DMF (100 mL) a 0 ºC e a mistura reacional foi agitada a 0 °C durante 10 min. Iodometano (1,40 mL, 22,36 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. A mistura reacional foi combinada com uma mistura de reação em menor escala que usou reagentes e condições similares (máx. 1,40 mmol do produto desejado). A mistura resultante foi vertida em água (1 L) e o precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob vácuo, em seguida, triturado com MTBE e purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 3%, para originar o composto do título (1,80 g, 39% globalmente) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,43 (9H, s), 3,36 (3H, s), 3,51 - 4,02 (4H, m), 5,06 (1H, d), 5,36 - 5,68 (1H, m), 8,40 (1H, s); *m/z* MH^+ 372.

Intermediário 122: (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[00342] Brettphos Pd G3 (0,51 g, 0,56 mmol) foi adicionado em uma porção a uma mistura agitada de (3*R*,4*R*)-3-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,60 g, 4,30 mmol), Cs_2CO_3 (3,51 g, 10,76 mmol) e 7-metilquinolin-6-amina (0,72 g, 4,52 mmol) em 1,4-dioxano (60 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A mistura foi deixada a resfriar até à ta e diluída com DCM (200 mL). A mistura resultante foi lavada com salmoura, e a camada orgânica resultante foi isolada e seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo.* O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 2%, para originar o composto do título (1,80 g, 85%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,35 (9H, s), 3,30 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,22 - 3,94 (4H, m), 5,02 (1H, d), 5,57 (1H, ddt), 7,38 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,06 – 8,30 (3H, m), 8,62 (1H, d), 8,72 (1H, dd); *m/z* MH^+ 494.

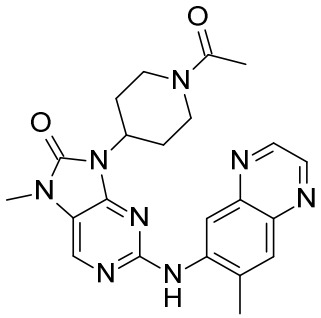
Exemplo 1: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00343] Carbonato de césio (210 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,32 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (51,4 mg, 0,32 mmol) em 1,4-

dioxano (3 mL). Brettphos Pd G3 (14,6 mg, 0,02 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada a 100 °C durante 1 h. 5% adicionais de catalisador Brettphos Pd G3 foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois 5% adicionais de catalisador de Pd foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi absorvido em DMF (2 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) e algumas gotas de *n*-heptano foram adicionadas. O solvente foi removido *in vacuo* para dar um óleo amarelo. Acetonitrila (2 mL) foi adicionada e o sólido foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (8,0 mg, 6%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,84 (2H, s), 1,95 (3H, s), 2,62 (5H, s), 3,1 - 3,24 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,48 (1H, t), 4,59 (1H, d), 7,86 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,09 (1H, d); *m/z* MH^+ 433.

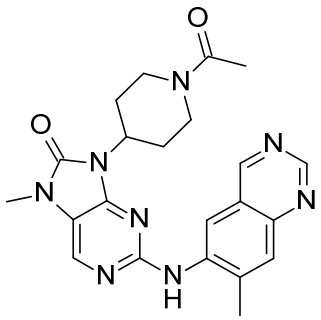
Exemplo 2: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00344] Carbonato de césio (210 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,32 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (51,4 mg, 0,32 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL). Brettphos Pd G3 (14,6 mg, 0,02 mmol) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada a 100 °C durante 1 h. 5% em mol adicionais de Brettphos Pd G3 (14,6 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h.

5% em mol adicionais de Brettphos Pd G3 (14,6 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com DMF (2 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. DCM (2 mL) e algumas gotas de éter de dietila foram adicionados, e a mistura foi concentrada *in vacuo* para originar o composto do título (27 mg, 19%) como um sólido verde; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,76 (1H, d), 1,85 (1H, d), 1,98 (3H, s), 2,15 - 2,27 (1H, m), 2,55 (5H, s), 3,15 (1H, t), 3,34 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,39 - 4,49 (1H, m), 4,52 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,76 (1H, d); *m/z* MH^+ 433.

Exemplo 3: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

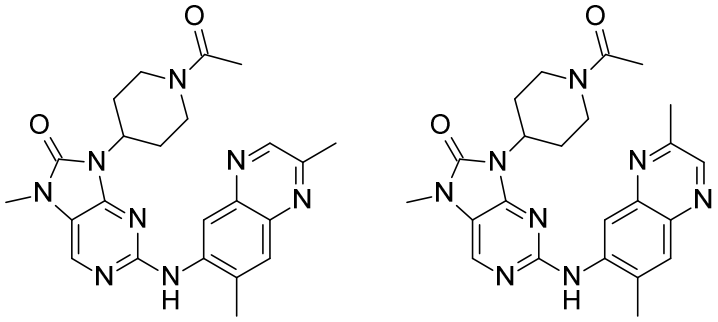


[00345] RuPhos Pd G3 (9,2 mg, 11 µmol) foi adicionado a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (68,1 mg, 0,22 mmol), 7-metilquinazolin-6-amina (35 mg, 0,22 mmol), RuPhos (10,3 mg, 0,02 mmol) e Cs_2CO_3 (215 mg, 0,66 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (22 mg, 23%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,74 - 1,87 (2H, m), 1,95 (3H, s), 2,16 - 2,31 (1H, m), 2,34 - 2,49 (1H, m), 2,53 - 2,67 (4H, m), 3,09 - 3,21 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,95 (1H, d), 4,38 - 4,48 (1H, m), 4,48 - 4,58 (1H, m), 7,86 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,78 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,36 (1H, s); *m/z* MH^+

433.

Exemplo 4: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 5: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

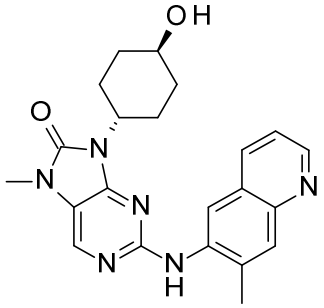


[00346] Carbonato de césio (1,05 g, 3,23 mmol) foi adicionado a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (500 mg, 1,61 mmol), uma mistura de 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (224 mg, 1,29 mmol) e 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (55,9 mg, 0,32 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL). Brettphos Pd G3 (73,2 mg, 0,08 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h. 5% em mol adicionais de Brettphos Pd G3 (73,2 mg, 0,08 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e lavada com DCM (10 mL). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, para originar os compostos do título como uma mistura. Os exemplos **4** e **5** foram separados por SFC para originar os compostos do título **4** (62 mg, 10%) como um sólido creme e **5** (20 mg, 3%) como um sólido creme.

[00347] Exemplo **4**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,75 (1H, d), 1,84 (1H, d), 1,98 (3H, s), 2,21 (1H, qd), 2,45 (1H, dd), 2,52 (3H, s), 2,54 - 2,64 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,13 (1H, d), 3,34 (3H, s), 3,96 (1H, d), 4,44 (1H, tt), 4,52 (1H, d), 7,77 - 7,81 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,68 (1H, s); *m/z* MH^+ 447.

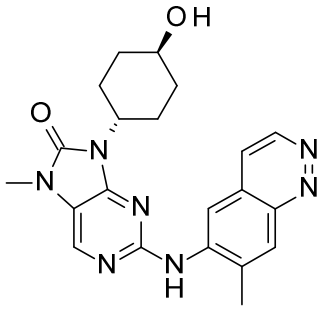
[00348] Exemplo **5**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,77 (1H, d), 1,85 (1H, d), 1,94 (3H, s), 2,15 - 2,27 (1H, m), 2,4 - 2,48 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,57 - 2,64 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,13 (1H, d), 3,34 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,45 (1H, ddd), 4,53 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,63 (2H, d); *m/z* MH^+ 447.

Exemplo 6: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



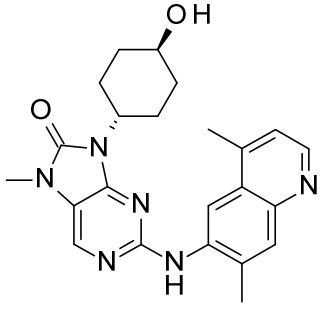
[00349] RuPhos Pd G3 (40,1 mg, 0,04 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (125 mg, 0,44 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (70 mg, 0,44 mmol) e Cs_2CO_3 (288 mg, 0,88 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com MeOH (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por HPLC preparativa para originar o composto do título (20 mg, 11%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,18 - 1,37 (2H, m), 1,67 - 1,78 (2H, m), 1,87 - 1,98 (2H, m), 2,28 - 2,43 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,35 - 3,37 (1H, m), 4,06 - 4,24 (1H, m), 4,66 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,08 - 8,14 (1H, m), 8,14 - 8,21 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* MH^+ 405.

Exemplo 7: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00350] Carbonato de césio (230 mg, 0,71 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,35 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (56,3 mg, 0,35 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (32 mg, 0,04 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de Brettphos Pd G3 foram adicionados e agitados durante 1 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada. O produto em bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa. As frações puras foram combinadas e parcialmente concentradas, e o produto cristalizado para fora de água, que foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (30 mg, 21%) como um sólido bege; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,32 (2H, q), 1,76 (2H, d), 1,96 (2H, d), 2,3 - 2,44 (2H, m), 2,64 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,43 (1H, s), 4,20 (1H, ddd), 4,67 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,26 (2H, s), 8,52 (1H, s), 8,71 (1H, s), 9,15 (1H, d); *m/z* MH^+ 406.

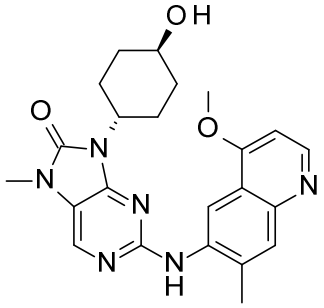
Exemplo 8: 2-((4,7-dimetilquinolin-6-il)amino)-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00351] Carbonato de césio (488 mg, 1,50 mmol) foi adicionado em

uma porção a 4,7-dimetilquinolin-6-amina (129 mg, 0,75 mmol) e 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (212 mg, 0,75 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) à ta e a mistura reacional foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio através da mistura durante 5 minutos. Brettphos Pd G3 (67,9 mg, 0,07 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 4 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, diluída com DCM e filtrada através de celite. A camada de DCM foi concentrada *in vacuo* e purificada por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5%, para originar o composto do título (175 mg, 56%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,26 (2H, q), 1,71 (2H, d), 1,90 (2H, d), 2,22 - 2,38 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,59 - 2,66 (3H, m), 3,32 (3H, s), 3,33 - 3,37 (1H, m), 4,18 (1H, ddd), 4,61 (1H, d), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, d); *m/z* MH^+ 419.

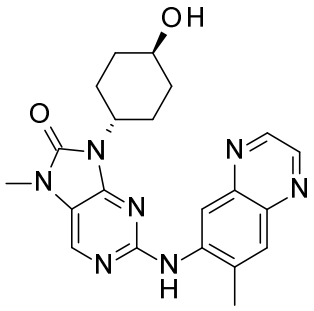
Exemplo 9: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-2-((4-metóxi-7-metilquinolin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00352] Carbonato de césio (346 mg, 1,06 mmol) foi adicionado em uma porção a 4-metóxi-7-metilquinolin-6-amina (100 mg, 0,53 mmol) e 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0,53 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) à ta e a mistura reacional foi desgaseificada por borbulhamento de nitrogênio através da mistura durante 5 minutos. Brettphos Pd G3 (48,1 mg, 0,05 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 18 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, diluída com DCM e filtrada através de celite. A camada de DCM foi concentrada *in vacuo* e purificada

por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5%, para originar o composto do título (70 mg, 30%) como um sólido creme; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,26 (2H, q), 1,70 (2H, d), 1,89 (2H, d), 2,32 (3H, q), 2,48 (3H, s), 3,32 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,09 - 4,19 (1H, m), 4,58 (1H, d), 6,92 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, d); *m/z* MH^+ 435.

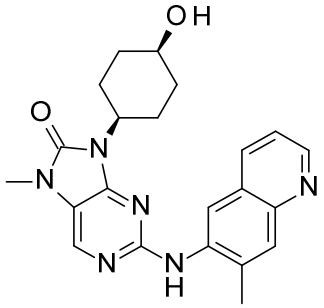
Exemplo 10: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00353] Carbonato de césio (1,73 g, 5,31 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (750 mg, 2,65 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (422 mg, 2,65 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL). Brettphos Pd G3 (120 mg, 0,13 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com DCM (10 mL). As camadas de DCM combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%. O sólido resultante foi suspenso em MeCN (50 mL). A suspensão foi aquecida ao refluxo, depois deixada a resfriar até à ta, filtrada, lavada com uma pequena quantidade de MeCN e o sólido foi seco a 45 °C *in vacuo* para originar o composto do título (460 mg, 43%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,29 (2H, q), 1,73 (2H, d), 1,94 (2H, d), 2,41 (2H, d), 2,58 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,54 (1H, d), 4,13 - 4,24 (1H, m), 4,60 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,80 (1H, d); *m/z* MH^+ 406.

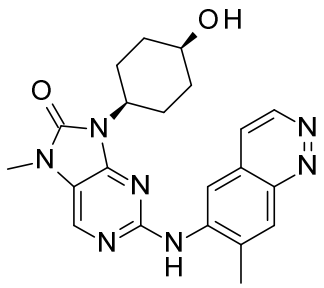
Exemplo 11: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-

metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00354] BrettPhos Pd G3 (64,1 mg, 0,07 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,35 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (84 mg, 0,53 mmol) e Cs_2CO_3 (346 mg, 1,06 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A mistura reacional foi resfriada até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 35% (com FA a 0,1%), depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (45 mg, 32%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,47 - 1,61 (4H, m), 1,79 - 1,89 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,67 - 2,82 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,87 - 3,94 (1H, m), 4,15 - 4,28 (1H, m), 4,48 (1H, d), 7,38 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,70 (1H, dd); *m/z* MH^+ 405.

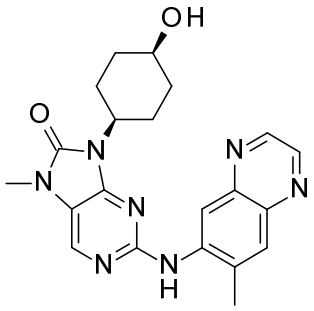
Exemplo 12: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00355] Carbonato de césio (230 mg, 0,71 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,35 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (56,3 mg, 0,35 mmol) em

1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,0 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de catalisador de Pd foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC preparativa, depois adicionalmente purificada por trituração com MeCN para originar o composto do título (35 mg, 24%) como um sólido bege; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,58 (4H, q), 1,87 (2H, d), 2,65 (3H, s), 2,79 (2H, q), 3,37 (3H, s), 3,95 (1H, s), 4,25 (1H, t), 4,56 (1H, d), 8,18 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,10 (1H, d); *m/z* MH^+ 406.

Exemplo 13: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

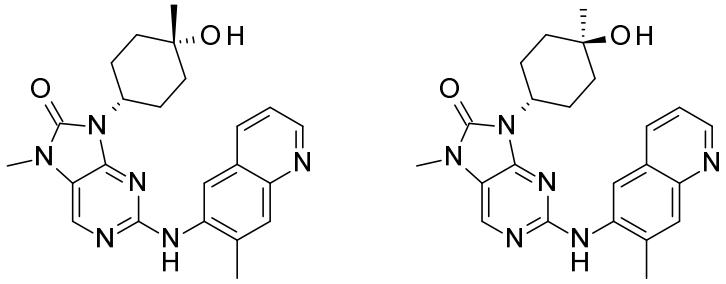


[00356] Carbonato de césio (230 mg, 0,71 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,35 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (56,3 mg, 0,35 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,0 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. Brettphos Pd G3 (16,0 mg, 0,02 mmol) foi adicionado e depois a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h, depois deixada a resfriar até à ta e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com MeOH (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. As frações puras foram combinadas e parcialmente concentradas. O precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (65 mg,

45%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,45 - 1,61 (4H, m), 1,83 (2H, d), 2,58 (3H, s), 2,66 - 2,79 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,91 (1H, s), 4,25 (1H, td), 4,34 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 406.

Exemplo 14: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 15: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00357] RuPhos Pd G3 (169 mg, 0,20 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (94 mg, 0,20 mmol) foram adicionados a 2-cloro-9-(4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (300 mg, 1,01 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (240 mg, 1,52 mmol) e Cs_2CO_3 (988 mg, 3,03 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 5 h, depois deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 32% (com FA a 0,1%), depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar **14** (102 mg, 24%) como um sólido branco e **15** (36 mg, 9%) como um sólido branco.

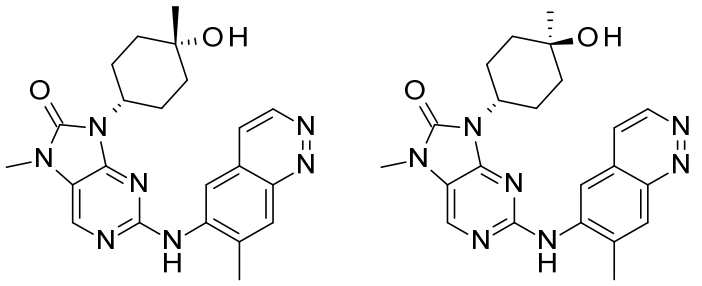
[00358] Exemplo **14**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,17 (3H, s), 1,37 - 1,56 (4H, m), 1,66 - 1,75 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,65 - 2,80 (2H, m), 3,32 (3H, s), 4,11 - 4,24 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,31 (1H, dd), 8,38 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,71 (1H, dd); *m/z* MH^+ 419.

[00359] Exemplo **15**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 0,69 (3H, s), 1,35 - 1,48 (2H, m), 1,48 - 1,62 (4H, m), 2,18 - 2,34 (2H, m), 2,46 (3H, s),

3,31 (3H, s), 4,03 - 4,16 (1H, m), 4,31 (1H, s), 7,41 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,15 (2H, d), 8,68 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* MH^+ 419.

Exemplo 16: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 17: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00360] Carbonato de césio (220 mg, 0,67 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,34 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (53,6 mg, 0,34 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). Brettphos Pd G3 (15,3 mg, 0,02 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de catalisador foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com DCM (3 mL), filtrado e purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, para originar o exemplo **16** (15 mg, 11%) como um sólido marrom-claro e o exemplo **17** (25 mg, 18%) como um sólido bege.

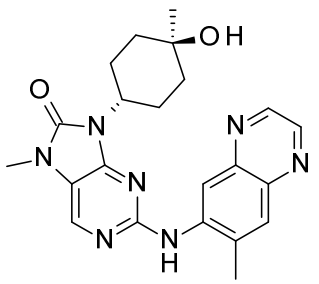
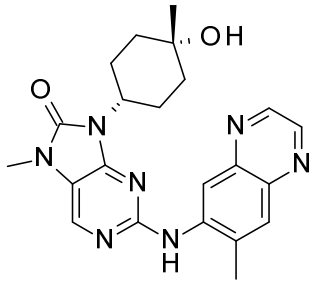
[00361] **Exemplo 16**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,19 (3H, s), 1,50 (4H, q), 1,73 (2H, d), 2,64 (3H, s), 2,76 (2H, q), 3,36 (3H, s), 4,21 (2H, s), 8,15 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,10 (1H, d); *m/z* MH^+ 420.

[00362] **Exemplo 17**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 0,85 (3H, s), 1,42 - 1,54 (2H, m), 1,57 - 1,69 (4H, m), 2,27 - 2,4 (2H, m), 2,57 - 2,64 (3H, m), 3,35 (3H, s), 4,17 (1H, dq), 4,34 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 8,25 (2H,

d), 8,33 (1H, s), 8,79 (1H, s), 9,15 (1H, d); *m/z* MH^+ 420.

Exemplo 18: 9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 19: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

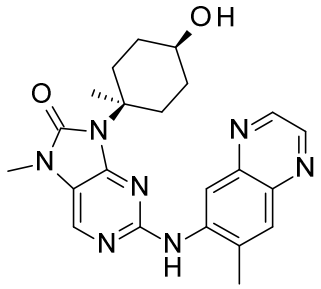
[00363] Carbonato de césio (220 mg, 0,67 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,34 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (53,6 mg, 0,34 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada e Brettphos Pd G3 (15,3 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% em mol adicionais de Brettphos Pd G3 (15,3 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com MeOH (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. As frações puras foram combinadas e parcialmente concentradas *in vacuo* e o precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o exemplo **18** (35 mg, 25%) como um sólido amarelo e o exemplo **19** (55 mg, 39%) como um sólido bege.

[00364] Exemplo **18**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 0,82 (3H, s), 1,4 - 1,51 (2H, m), 1,59 (4H, t), 2,22 - 2,4 (2H, m), 2,54 (3H, s), 3,34 (3H, s), 4,14 (1H, ddt), 4,30 (1H, s), 7,88 - 7,95 (1H, m), 8,21 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,75 (1H, d), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 420.

[00365] Exemplo **19**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,16 (3H, s), 1,38 - 1,55 (4H, m), 1,68 (2H, d), 2,57 (3H, s), 2,66 - 2,78 (2H, m), 3,33 (3H,

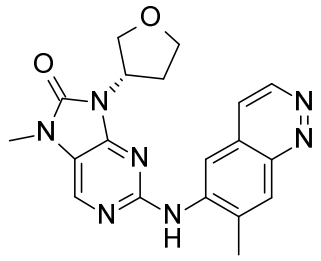
s), 4,10 (1H, s), 4,20 (1H, td), 7,89 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,69 - 8,74 (2H, m), 8,78 (1H, d); *m/z* MH^+ 420.

Exemplo 20: 9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00366] RuPhos Pd G3 (14,1 mg, 0,02 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (50 mg, 0,17 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (26,8 mg, 0,17 mmol), Cs_2CO_3 (453 mg, 1,39 mmol) e RuPhos (15,7 mg, 0,03 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 ºC durante 16 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 50%, para originar o composto do título (45 mg, 64%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,44 - 1,56 (5H, m), 1,56 - 1,66 (2H, m), 1,99 - 2,11 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,90 - 2,95 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,62 - 3,68 (1H, m), 4,47 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 420.

Exemplo 21: (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00367] RuPhos Pd G3 (263 mg, 0,31 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (147 mg, 0,31 mmol) foram adicionados a

2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (960 mg, 3,77 mmol), 7-metilcinolin-6-amina (500 mg, 3,14 mmol) e Cs_2CO_3 (3,07 g, 9,42 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 40%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (847 mg, 72%) como um sólido amarelo-claro; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 2,27 - 2,35 (1H, m), 2,36 - 2,48 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,74 - 3,88 (1H, m), 3,92 - 4,19 (3H, m), 4,97 - 5,15 (1H, m), 7,94 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,13 (1H, d); m/z MH^+ 378.

Forma A

[00368] O produto final, (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, foi analisado por XRPD e DSC e foi descoberto que era cristalino. A XRPD de uma amostra do material deu origem a um padrão de difração como mostrado na Figura 3. (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, Forma A é caracterizada por pelo menos um pico a um valor 2θ de 9,7° ou 12,9° medido usando radiação de CuKα. Os dez picos mais proeminentes da XRPD são mostrados na Tabela A.

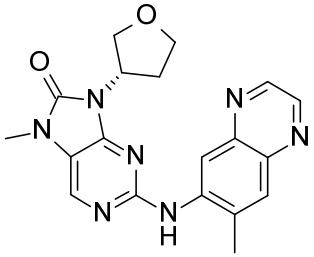
Tabela A: Dez picos de XRPD mais proeminentes para a Forma A, (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona

Ângulo 2-Teta (2θ)	**% de Intensidade**
9,7	100,0
12,9	14,7
17,9	11,9
12,5	11,0
21,0	11,0
17,6	10,9

Ângulo 2-Teta (2θ)	% de Intensidade
19,4	10,4
26,4	6,5
26,0	5,5
15,8	5,1

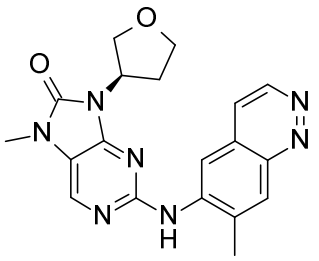
em que os valores de 2-teta são +/- 0,2º.

Exemplo 22: (*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



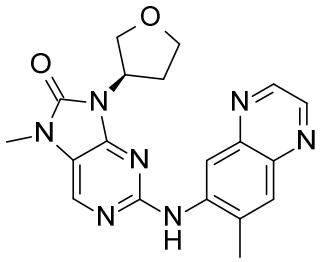
[00369] RuPhos Pd G3 (32,8 mg, 0,04 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (18,3 mg, 0,04 mmol) foram adicionados a 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,39 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (68,8 mg, 0,43 mmol) e Cs_2CO_3 (384 mg, 1,18 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 70%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (44 mg, 30%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 2,18 - 2,32 (1H, m), 2,51 - 2,62 (4H, m), 3,35 (3H, s), 3,76 - 3,84 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 3,97 (1H, t), 4,11 (1H, q), 4,92 - 5,05 (1H, m), 7,91 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,80 (1H, d); m/z MH^+ 378.

Exemplo 23: (*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00370] RuPhos Pd G3 (26,3 mg, 0,03 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (14,7 mg, 0,03 mmol) foram adicionados a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (96 mg, 0,38 mmol), 7-metilcinolin-6-amina (50 mg, 0,31 mmol) e Cs_2CO_3 (205 mg, 0,63 mmol) em 1,4-dioxano (1,5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A reação foi deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 40%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (60 mg, 51%) como um sólido rosa; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,21 - 2,35 (1H, m), 2,38 - 2,51 (1H, m), 2,64 (3H, d), 3,37 (3H, s), 3,76 - 3,86 (1H, m), 3,99 - 4,15 (3H, m), 5,02 - 5,14 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,69 (2H, d), 9,15 (1H, d); *m/z* MH^+ 378.

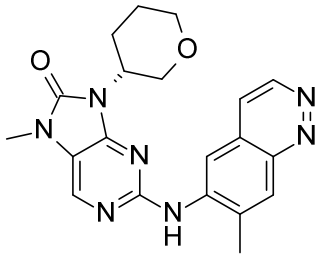
Exemplo 24: (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00371] RuPhos Pd G3 (32,8 mg, 0,04 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (18,32 mg, 0,04 mmol) foram adicionados a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidro-3-furanil]-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,39 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (68,8 mg, 0,43 mmol) e Cs_2CO_3 (256 mg, 0,79 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 3 h. A reação

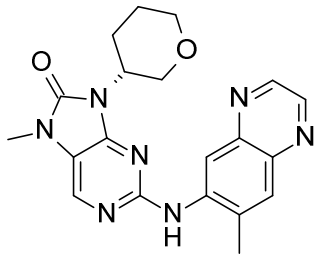
foi deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por fcc, gradiente de eluição MeCN em água a 0-34%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (71 mg, 48%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,14 - 2,33 (1H, m), 2,50 - 2,62 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,72 - 4,02 (3H, m), 4,03 - 4,17 (1H, m), 4,89 - 5,05 (1H, m), 7,89 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,72 (1H, d), 8,78 (1H, d); *m/z* MH^+ 378.

Exemplo 25: (*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2H-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



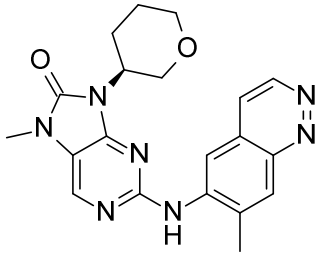
[00372] Carbonato de césio (243 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0,37 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (59,2 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,9 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de catalisador de Pd foram adicionados e a mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 2 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com DMF (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa para originar o composto do título (30 mg, 21%) como um sólido marrom; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,70 (1H, d), 1,79 (1H, d), 1,97 (1H, d), 2,64 (3H, s), 3,2 - 3,3 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,85 (2H, d), 3,99 (1H, t), 4,29 - 4,4 (1H, m), 7,92 (1H, d), 8,27 (2H, s), 8,52 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,16 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

Exemplo 26: (*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00373] Carbonato de césio (243 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-[(3*R*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0,37 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (59,2 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,9 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% em mol adicionais de Brettphos pré-cat G3 (16,87 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com DMF (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. As frações puras foram combinadas e parcialmente concentradas e o precipitado resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para originar o composto do título (50 mg, 34%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,71 (2H, dt), 1,94 (1H, d), 2,59 (4H, s), 3,35 (3H, s), 3,41 (1H, td), 3,79 - 3,9 (2H, m), 4,05 (1H, t), 4,33 (1H, ddt), 7,91 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,7 - 8,76 (2H, m), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

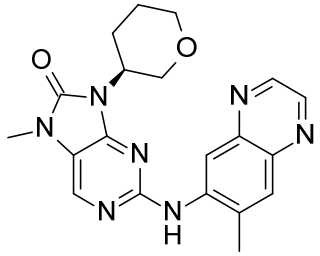
Exemplo 27: (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00374] Carbonato de césio (1,21 g, 3,72 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona (500 mg, 1,86

mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (296 mg, 1,86 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (84 mg, 0,09 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 24 h. A mistura reacional foi filtrada enquanto quente, depois o sólido foi lavado com DCM (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 5%, depois adicionalmente purificado por HPLC preparativa. O sólido resultante foi agitado durante a noite em MeCN, depois filtrado para originar o composto do título (153 mg, 21%) como um sólido marrom-claro; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,63 - 1,83 (2H, m), 1,97 (1H, d), 2,53 - 2,58 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,25 (1H, td), 3,35 (3H, s), 3,82 - 3,9 (2H, m), 3,99 (1H, t), 4,34 (1H, ddt), 7,91 (1H, dd), 8,26 (2H, d), 8,52 (1H, s), 8,75 (1H, s), 9,15 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

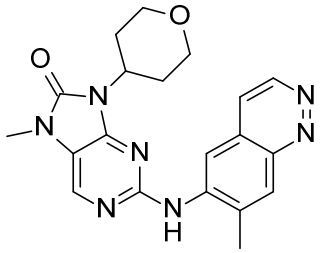
Exemplo 28: (*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00375] Carbonato de césio (243 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-[(3*S*)-tetra-hidropiran-3-il]purin-8-ona (100 mg, 0,37 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (59,2 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,9 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% em mol adicionais de Brettphos pré-cat G3 (16,9 mg, 0,02 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi

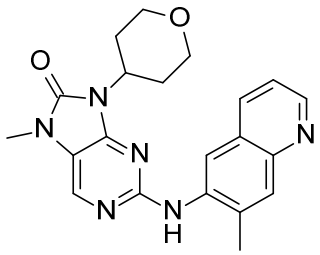
diluído com DMF (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa. As frações puras combinadas foram parcialmente concentradas *in vacuo* e o sólido resultante foi isolado por filtração e seco *in vacuo* para dar o composto do título (65 mg, 45%) como um sólido marrom-claro; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,70 (2H, dt), 1,93 (1H, d), 2,59 (4H, s), 3,35 (3H, s), 3,36 - 3,46 (1H, m), 3,8 - 3,9 (2H, m), 4,05 (1H, t), 4,33 (1H, ddd), 7,91 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,71 - 8,75 (2H, m), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

Exemplo 29: 7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



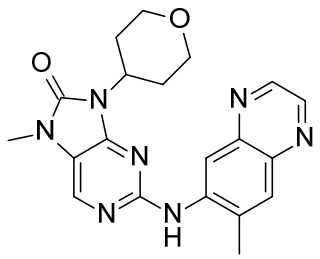
[00376] Carbonato de césio (243 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,37 mmol) e 7-metilcinolin-6-amina (59,2 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (16,9 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h. 5% adicionais de catalisador foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois foi deixada a resfriar até à ta concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com MeOH (3 mL), filtrado e purificado por HPLC preparativa, depois por trituração com MeCN para originar o composto do título (15 mg, 10%) como um sólido bege; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,75 (2H, d), 2,58 - 2,71 (5H, m), 3,37 (3H, s), 3,49 (2H, t), 4,03 (2H, dd), 4,51 (1H, ddd), 7,95 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,70 (2H, d), 9,14 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

Exemplo 30: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00377] RuPhos Pd G3 (218 mg, 0,24 mmol) foi adicionado a 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-*i*-propóxi-1,1'-bifenila (112 mg, 0,24 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (380 mg, 2,40 mmol), 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (645 mg, 2,40 mmol) e Cs_2CO_3 (1,56 g, 4,80 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com MeOH (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por HPLC preparativa para originar o composto do título (208 mg, 22%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,64 - 1,76 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,54 - 2,71 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,44 (2H, dd), 3,92 - 4,04 (2H, m), 4,36 - 4,53 (1H, m), 7,41 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,71 (1H, dd); *m/z* MH^+ 391.

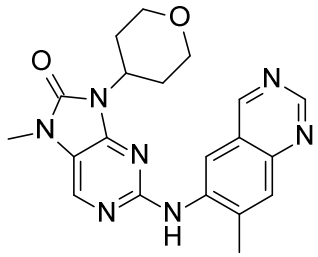
Exemplo 31: 7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00378] Carbonato de césio (1,81 g, 5,58 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (750 mg, 2,79 mmol) e 7-metilquinoxalin-6-amina (444 mg, 2,79 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). Brettphos Pd G3 (127 mg, 0,14 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 2 h, depois deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com DCM

(10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e purificadas por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, e trituradas com MeCN para se obter o composto do título (340 mg, 31%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,68 - 1,75 (2H, m), 2,54 - 2,63 (5H, m), 3,35 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,98 (2H, dd), 4,46 (1H, ddt), 7,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,74 (1H, d), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 392.

Exemplo 32: 7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

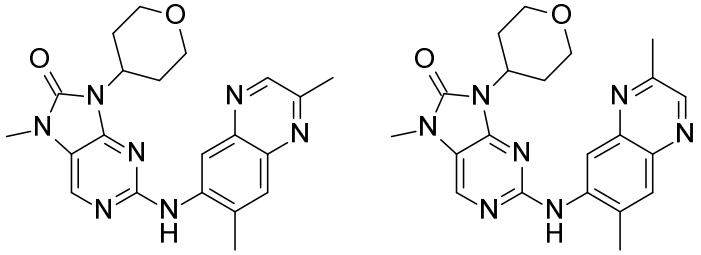


[00379] RuPhos Pd G3 (9,2 mg, 11,0 µmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (59,1 mg, 0,22 mmol), 7-metilquinazolin-6-amina (35 mg, 0,22 mmol), RuPhos (10,3 mg, 0,02 mmol) e Cs_2CO_3 (215 mg, 0,66 mmol) em 1,4-dioxano (1 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 ºC durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por FCC, gradiente de eluição eluente de MeCN em água de 0 a 40% com NH_4HCO_3 a 0,1%, depois adicionalmente purificado por HPLC preparativa para originar o composto do título (16 mg, 19%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,68 - 1,77 (2H, m), 2,54 - 2,70 (5H, m), 3,35 (3H, s), 3,41 - 3,52 (2H, m), 3,96 - 4,05 (2H, m), 4,41 - 4,54 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,73 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,40 (1H, s); *m/z* MH^+ 392.

Exemplo 33: 2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 34: 2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-

hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

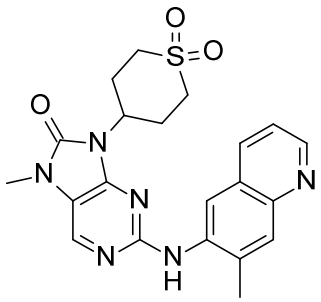


[00380] Carbonato de césio (1,21 mg, 3,72 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (500 mg, 1,86 mmol), uma mistura de 2,7-dimetilquinoxalin-6-amina (258 mg, 1,49 mmol) e 3,7-dimetilquinoxalin-6-amina (64,5 mg, 0,37 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL). Brettphos Pd G3 (84 mg, 0,09 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h. 5% em mol adicionais de Brettphos pré-cat G3 (84 mg, 0,09 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 1 hora, depois foi deixada a resfriar até à ta, filtrada e o sólido foi lavado com DCM (10 mL). O filtrado combinado foi concentrado *in vacuo* e o produto em bruto foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, depois por trituração com EtOAc para originar uma mistura dos compostos do título. Os isômeros foram separados por SFC para originar **33** (125 mg, 17%) como um sólido creme e **34** (25 mg, 3%) como um sólido creme.

[00381] Exemplo **33**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,66 - 1,74 (2H, m), 2,53 - 2,62 (5H, m), 2,66 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,42 (2H, t), 3,97 (2H, dd), 4,45 (1H, tt), 7,76 - 7,82 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,70 (1H, s); *m/z* MH^+ 406.

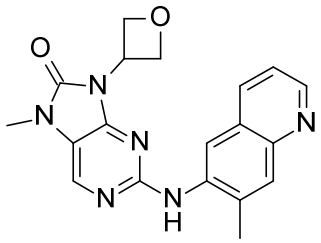
[00382] Exemplo **34**: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,71 (2H, d), 2,53 - 2,63 (5H, m), 2,65 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,43 (2H, t), 3,98 (2H, dd), 4,46 (1H, ddd), 7,84 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,64 (1H, s); *m/z* MH^+ 406.

Exemplo 35: 9-(1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00383] RuPhos Pd G3 (26,4 mg, 0,03 mmol) foi adicionado a 2-cloro-9-(1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,32 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (59,9 mg, 0,38 mmol), RuPhos (14,7 mg, 0,03 mmol) e Cs_2CO_3 (309 mg, 0,95 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 16 h. A reação foi resfriada até à ta e a mistura foi purificada por cromatografia *flash* C18-*flash*, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 50%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (42 mg, 30%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,14 (2H, d), 2,52 (3H, s), 3,00 (2H, q), 3,17 (2H, d), 3,34 (3H, s), 3,42 - 3,55 (2H, m), 4,60 - 4,73 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,30 - 8,33 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,72 (1H, dd); *m/z*, MH^+ 439.

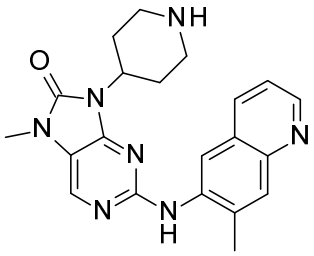
Exemplo 36: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00384] Carbonato de césio (271 mg, 0,83 mmol) foi adicionado a 2-cloro-7-metil-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (100 mg, 0,42 mmol) e 7-metilquinolin-6-amina (65,7 mg, 0,42 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL). A reação foi desgaseificada com nitrogênio e Brettphos Pd G3 (18,8 mg, 0,02 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a

100 °C durante 1 h. 5% adicionais de catalisador de Pd foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 1 h a 100 °C. 2 equivalentes adicionais de carbonato de césio e 5% de catalisador de Pd foram adicionados e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 18 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com DCM (3 mL), filtrado e purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 8%, para originar o composto do título (15 mg, 10%) como um sólido esbranquiçado; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,52 (3H, d), 3,33 (3H, s), 4,83 (2H, dd), 5,36 (2H, t), 5,49 (1H, qn), 7,39 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,71 (1H, dd); *m/z* MH^+ 363.

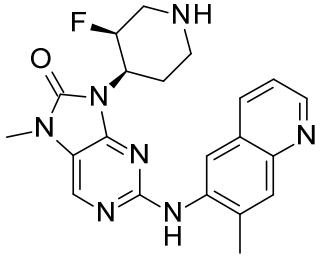
Exemplo 37: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00385] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (0,23 mL, 0,92 mmol) foi adicionado a 4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato (90 mg, 0,18 mmol) em metanol (1 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. O solvente foi removido *in vacuo,* e o resíduo foi carregado em uma coluna SCX de 5 g, lavando com MeOH, depois eluindo com NH_3/MeOH a 1 N. O solvente foi removido *in vacuo*, e MeCN (2 mL) foi adicionado e concentrado *in vacuo* para originar o composto do título (62 mg, 87%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,71 (2H, d), 2,45 (2H, dt), 2,53 (3H, s), 2,61 (2H, t), 3,10 (2H, d), 3,33 (3H, s), 4,27 (1H, ddd), 7,40 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,47 (2H, d), 8,72 (1H, dd); *m/z* MH^+ 390.

Exemplo 38: 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-

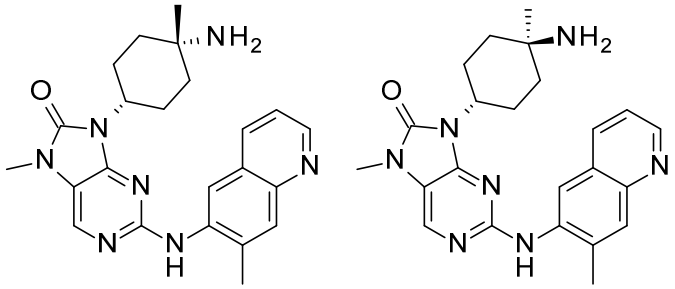
metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00386] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (1,00 mL, 4,00 mmol) foi adicionado a (3*S*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (85 mg, 0,17 mmol) em metanol (3 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois foi concentrada *in vacuo*. Amônia a 1 M em metanol (1,5 mL) e água (1 mL) foram adicionados e o sólido resultante foi isolado por filtração para originar o composto do título (50 mg, 73%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,77 (1H, d), 2,06 (1H, s), 2,52 (3H, s), 2,62 (1H, d), 2,82 (1H, dd), 3,04 (1H, d), 3,20 (2H, d), 3,36 (3H, s), 4,35 - 4,5 (1H, m), 4,73 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,20 (2H, s), 8,47 (2H, d), 8,72 (1H, dd); *m/z* MH^+ 408.

Exemplo 39: 9-((1*s*,4*s*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Exemplo 40: 9-((1*r*,4*r*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



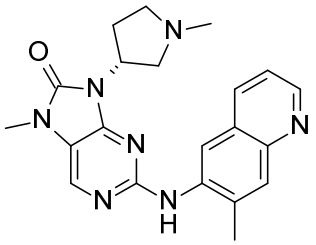
[00387] Pré-catalisador RuPhos de 3ª Geração (84 mg, 0,10 mmol) e RuPhos (47,1 mg, 0,10 mmol) foram adicionados a (4-(2-cloro-7-metil-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)-1-metilciclo-hexil) de *terc*-butila (400 mg, 1,01 mmol), 7-metilquinolin-6-amina (240 mg, 1,52 mmol) e

Cs_2CO_3 (988 mg, 3,03 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). A mistura reacional foi agitada a 100 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à ta e foi concentrada *in vacuo* para originar (1-metil-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9*H*-purin-9-il)ciclo-hexil)carbamato de *terc*-butila como uma goma amarela que foi usada sem purificação adicional. HCl a 4 M em 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura em bruto e a mistura reacional foi agitada à ta durante 3 h, depois diretamente purificada por cromatografia *flash* C18-*flash*, gradiente de eluição MeCN em água de 0 a 70%, depois adicionalmente purificada por HPLC preparativa para originar o Exemplo **39** (48 mg, 11%) como um sólido branco e o Exemplo **40** (46 mg, 11%) como um sólido amarelo.

[00388] Exemplo **39**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 1,03 (3H, s), 1,32 - 1,59 (6H, m), 2,49 (4H, s), 2,51 - 2,59 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,02 - 4,19 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,73 (1H, dd); *m/z* MH^+ 418.

[00389] Exemplo **40**: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) 0,61 (3H, s), 1,20 - 1,39 (2H, m), 1,39 - 1,59 (4H, m), 2,18 - 2,39 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,98 - 4,16 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,15 (2H, d), 8,67 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* MH^+ 418.

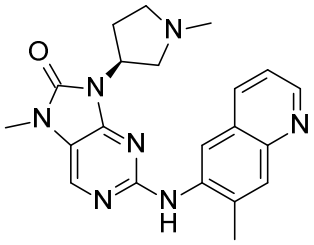
Exemplo 41: (*R*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00390] Triacetoxiboro-hidreto de sódio (138 mg, 0,65 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona (122 mg, 0,32 mmol), formaldeído (solução aq. a 37%) (0,048 mL, 0,65 mmol) e ácido acético (0,074 mL, 1,30 mmol) em DCM

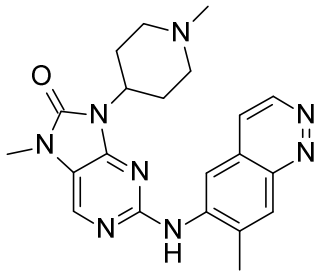
(1 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada à ta durante 24 h, depois foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para originar o composto do título (32 mg, 25%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,07 - 2,18 (4H, m), 2,27 (1H, ddd), 2,41 (1H, q), 2,48 (3H, s), 2,59 - 2,7 (2H, m), 2,90 (1H, t), 3,32 (3H, s), 4,85 (1H, dtd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,17 - 8,22 (2H, m), 8,58 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* $[M-H]^-$ 388.

Exemplo 42: (*S*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



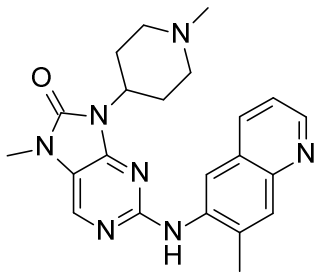
[00391] Triacetoxiboro-hidreto de sódio (51,5 mg, 0,24 mmol) foi adicionado a uma mistura de formaldeído (solução a 37% em água, 19,7 mg, 0,24 mmol) e 7-metil-2-[(7-metil-6-quinolil)amino]-9-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]purin-8-ona, HCl (50 mg, 0,12 mmol) em MeOH à ta. A mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. 2 eq adicionais de triacetoxiboro-hidreto de sódio (51,5 mg, 0,24 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi agitada durante 30 min, concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (20 mg, 42%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 2,13 (4H, s), 2,22 - 2,31 (1H, m), 2,41 (1H, q), 2,48 - 2,49 (3H, m), 2,64 (2H, dq), 2,90 (1H, t), 3,32 (3H, s), 4,85 (1H, dtd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,19 (2H, d), 8,58 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* MH^+ 390.

Exemplo 43: 7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00392] Triacetoxiboro-hidreto de sódio (60,8 mg, 0,29 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (56 mg, 0,14 mmol), formaldeído (solução aq. a 37%) (0,021 mL, 0,29 mmol) e ácido acético (0,033 mL, 0,57 mmol) em DCM (1 mL) à ta e a mistura reacional foi agitada durante 3,5 h, depois foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (22 mg, 38%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,73 (2H, d), 2 - 2,08 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,64 - 2,66 (3H, m), 2,72 (1H, d), 2,95 (2H, d), 3,37 (3H, s), 4,17 - 4,27 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,84 (1H, s), 9,14 (1H, d); *m/z* MH^+ 405.

Exemplo 44: 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00393] Paraformaldeído (568 mg, 1,46 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (568 mg, 1,46 mmol) em MeOH (6 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. Cianotri-hidroborato de sódio (275 mg, 4,38 mmol) foi adicionado à ta, depois a mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 30 min, depois deixada a resfriar até à ta e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por

FCC, gradiente de eluição MeOH em (NH_3 em DCM a 0,5%) a 0-10% para originar o composto do título (390 mg, 66%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,67 - 1,71 (2H, m), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,60 - 2,74 (2H, m), 2,92 (2H, d), 3,34 (3H, s), 4,12 - 4,22 (1H, m), 7,34 - 7,42 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,28 - 8,30 (1H, m), 8,50 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,70 - 8,72 (1H, m); *m/z* MH^+ 404.

Forma A

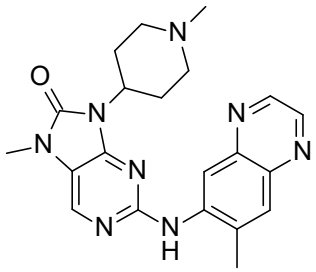
[00394] O produto final, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, foi analisado por XRPD e DSC e foi descoberto que era cristalino. A XRPD de uma amostra do material deu origem ao padrão de difração como mostrado na Figura 1. 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona, Forma A é caracterizada por pelo menos um pico a um valor 2θ de 7,1° ou 8,5° medido usando radiação de CuKα. Os dez picos mais proeminentes da XRPD são mostrados na Tabela B.

Tabela B: Dez picos de XRPD mais proeminentes para a Forma A, 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona

Ângulo 2-Teta (2θ)	**% de Intensidade**
8,5	100,0
7,1	51,2
18,8	47,1
21,5	44,8
15,4	39,1
26,2	37,5
16,3	29,7
14,2	21,0
12,7	17,8
19,8	17,4

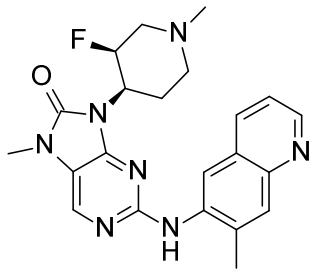
em que os valores de 2-teta são +/- 0,2º.

Exemplo 45: 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00395] RuPhos Pd G3 (47,5 mg, 0,06 mmol) e RuPhos (26,5 mg, 0,06 mmol) foram adicionados a 2-cloro-7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (80 mg, 0,28 mmol), 7-metilquinoxalin-6-amina (54,2 mg, 0,34 mmol) e Cs_2CO_3 (185 mg, 0,57 mmol) em 1,4-dioxano (6 mL) à ta. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 4 h, depois foi deixada a resfriar até à ta, concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por fcc, gradiente de eluição MeOH em DCM de 0 a 10%, depois adicionalmente purificado por HPLC preparativa para originar o composto do título (49 mg, 43%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,68 (2H, d), 1,97 (2H, t), 2,17 (3H, s), 2,52 - 2,63 (5H, m), 2,88 (2H, d), 3,34 (3H, s), 4,11 - 4,25 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,62 (2H, d), 8,73 (1H, d), 8,79 (1H, d); *m/z* MH^+ 405.

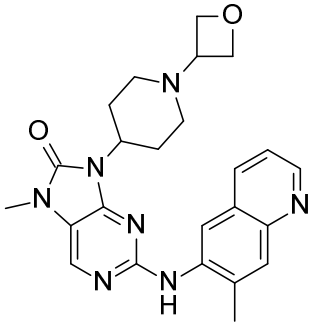
Exemplo 46: 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00396] Triacetoxiboro-hidreto de sódio (118 mg, 0,55 mmol) foi adicionado a uma suspensão de formaldeído (solução a 37% em água, 90 mg, 1,11 mmol) e 9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-

metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (113 mg, 0,28 mmol) em *i*PrOH (2 mL) à ta. MeOH (1 mL) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. Triacetoxiboro-hidreto de sódio (59 mg, 0,27 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 30 min. A mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$ aq. sat. (2 mL) e extraída com EtOAc (2 x 2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura sat. (1 mL), passadas através de um papel de filtro de separação de fases e concentradas *in vacuo*. MeCN (3 mL) foi adicionado ao sólido resultante e o sólido foi isolado por filtração para originar o composto do título (25 mg, 21%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,03 - 1,11 (1H, m), 1,83 (1H, s), 2,29 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,89 (1H, s), 3,18 (1H, s), 3,36 (3H, s), 3,44 - 3,57 (1H, m), 4,25 - 4,41 (1H, m), 4,56 - 4,72 (1H, m), 4,85 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,71 (1H, dd); *m/z* MH^+ 422.

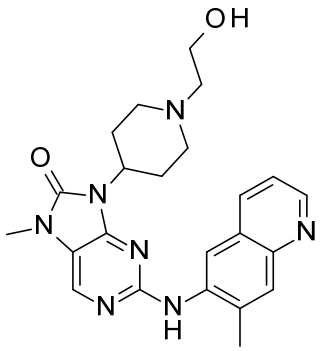
Exemplo 47: 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00397] Oxetan-3-ona (30,5 mg, 0,42 mmol) foi adicionada a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0,39 mmol) em MeOH (5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 1 h. $NaBH_3CN$ (36,3 mg, 0,58 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 60 °C durante 16 h, depois foi deixada a resfriar até à temperatura ambiente e vertida em água (125 mL) e extraída com DCM (3 x 125 mL). As camadas orgâni-

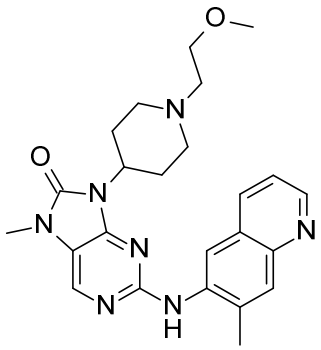
cas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas, depois purificadas por HPLC preparativa para originar o composto do título (21 mg, 12%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,91 - 2,08 (2H, d), 2,33 - 2,53 (2H, t), 2,56 (3H, d), 2,67 - 2,71 (2H, m), 2,89 (2H, d),3,33 (3H, s), 3,44 - 3,47 (1H, m), 4,22 - 4,23 (1H, m), 4,48 - 4,59 (2H, t), 4,61 - 4,62 (2H, t), 7,42 - 7,45 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,52 - 8,54 (1H, m), 8,71 - 8,75 (2H, m); *m/z* MH^+ 446.

Exemplo 48: 9-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



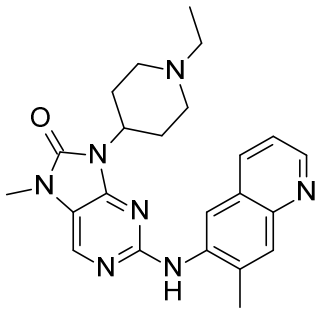
[00398] 2-Bromoetan-1-ol (52,9 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0,39 mmol) e DIPEA (0,202 mL, 1,16 mmol) em *i*PrOH (3 mL). A mistura reacional foi aquecida a 80 ºC durante 16 h, foi permitido que resfriasse até à ta e foi concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa para originar o composto do título (18 mg, 11%) como um sólido branco; ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) 1,81 - 1,85 (2H, m), 2,25 - 2,59 (2H, m), 2,59 - 2,65 (5H, m), 2,74 - 2,88 (2H, m), 3,16 - 3,20 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,73 (2H, t), 4,31 - 4,41 (1H, m), 7,43 - 7,47 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,34 - 8,37 (1H, m), 8,67 - 8,69 (2H, m); *m/z* MH^+ 434.

Exemplo 49: 9-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00399] 1-Bromo-2-metoxietano (58,9 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0,39 mmol) e DIPEA (0,202 mL, 1,16 mmol) em *i*PrOH (5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 16 h. A mistura reacional foi deixada a resfriar até à ta e diretamente purificada por HPLC preparativa para originar o composto do título (26 mg, 15%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1,69 (2H, d), 2,27 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,73 (2H, s), 2,92 (2H, s), 3,19 (2H, d), 3,21 - 3,63 (6H, m), 3,63 - 3,68 (2H, m), 4,40 (1H, t), 7,15 (1H, s), 7,28 - 7,34 (1H, m), 7,96 (2H, d), 8,30 (1H, d), 8,76 - 8,78 (1H, m), 8,97 (1H, s); *m/z* MH^+ 448.

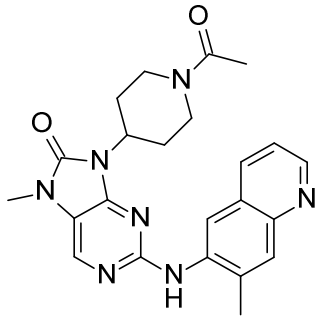
Exemplo 50: 9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00400] Acetaldeído (18,7 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a 7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (150 mg, 0,39 mmol) em MeOH (5 mL). A mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h. $NaBH_3CN$ (36,9 mg, 0,58 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à ta durante 1 h, depois foi vertida em

água (150 mL) e extraída com DCM (3 x 150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas *in vacuo,* depois purificadas por HPLC preparativa para originar o composto do título (49 mg, 31%) como um sólido amarelo; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1,22 (3H, s), 1,85 - 1,88 (2H, d), 2,15 (2H, s), 2,57 - 2,63 (5H, s), 2,91 (2H, s), 3,20 (2H, s), 3,46 (3H, s), 4,41 - 4,45 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,95 (2H, d), 8,35 - 8,37 (1H, m), 8,77 (1H, s), 9,01 (1H, s); *m/z* MH^+ 418.

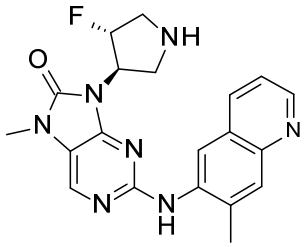
Exemplo 51: 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona



[00401] Carbonato de césio (3,09 g, 9,49 mmol) foi adicionado a 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-cloro-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona (840 mg, 2,71 mmol) e hidrocloreto de 7-metilquinolin-6-amina (528 mg, 2,71 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL). Brettphos Pd G3 (123 mg, 0,14 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida a 100 °C durante 1 h, depois deixada a resfriar até à ta, filtrada e lavada com DCM (10 mL). O filtrado combinado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por fcc, eluente MeOH em DCM a 0-10%. O óleo resultante foi absorvido em MeCN (20 mL), e a suspensão resultante foi aquecida brevemente ao refluxo, depois deixada a resfriar até à ta. O precipitado resultante foi isolado por filtração, lavado com uma pequena quantidade de MeCN e seco *in vacuo* para proporcionar o composto do título (550 mg, 47,0%) como um sólido amarelo-pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) 1,81 (2H, t), 1,93 (3H, s), 2,21 - 2,32 (1H, m), 2,38 - 2,47 (1H,

m), 2,52 (3H, s), 2,62 (1H, t), 3,15 (1H, t), 3,34 (3H, s), 3,94 (1H, d), 4,44 (1H, ddd), 4,57 (1H, d), 7,39 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,13 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,74 (1H, dd); *m/z* MH^+ 432.

Exemplo 52: 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona



[00402] HCl a 4 M em 1,4-dioxano (11,40 mL, 45,59 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de (3*R*,4*R*)-3-fluoro-4-(7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-8-oxo-7,8-di-hidro-9H-purin-9-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,5 g, 3,04 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) à ta, e a mistura reacional foi agitada à ta durante 12 h, depois concentrada in vacuo. O resíduo resultante foi diluído com DCM (200 mL), depois basificado com NH_3 a 7 M em MeOH (10 mL). A mistura foi lavada com salmoura sat., seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada *in vacuo*. O produto em bruto resultante foi purificado por HPLC preparativa (coluna XBridge Prep C18 OBD, sílica de 5 µ, diâmetro de 19 mm, comprimento de 150 mm), usando misturas decrescentemente polares de água (contendo NH_4HCO_3 a 0,1%) e MeCN como eluentes, depois triturado com MeCN para originar um lote do composto do título. Os licores da trituração foram purificados por HPLC preparativa (Coluna: Coluna XBridge Shield RP18 OBD 19*250 mm, 10 um; Fase Móvel A: Água (NH_4HCO_3 a 10 mmol/L), Fase Móvel B: ACN; Caudal: 25 mL/min; Gradiente: B a 25% até B a 35% em 7 min; 254; 220 nm; Tr: 6,83 min), para originar composto do título adicional. Os dois lotes foram combinados para originar o composto do título (620 mg, 52%) como um sólido branco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO, 23°C) 2,49 (3H, s), 2,80 - 3,02 (2H, m), 3,02 - 3,31 (2H, m), 3,34 (3H,

s), 4,75 (1H, dt), 5,57 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 8,12 - 8,25 (3H, m), 8,67 (1H, s), 8,74 (1H, dd), um NH em falta; *m/z* MH^+ 394.

Forma A

[00403] O produto final, 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, foi analisado por XRPD e foi descoberto que era cristalino. A XRPD de uma amostra do material deu origem ao padrão de difração como mostrado na Figura 5. 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona, Forma A é caracterizada por pelo menos um pico a um valor 2θ de 7,3° ou 15,0° medido usando radiação de CuKα. Os dez picos mais importantes da XRPD estão mostrados na Tabela C.

Tabela C: Dez picos de XRPD mais proeminentes para a Forma A, 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona em ordem de intensidade com o primeiro valor sendo a maior intensidade

Ângulo 2-Teta (2θ)
7,3
15,0
14,6
26,5
12,2
26,0
17,0
15,9
27,3
10,8

em que os valores de 2-teta são +/- 0,2º.

Referências

An J *et al. DNA-PKcs plays a dominant role in the regulation of H2AX phosphorylation in response to DNA damage and cell cycle*

progression. BMC Mol Biol 2010; 11: 18

Ashley AK. *DNA-PK phosphorylation of RPA32 Ser4/Ser8 regulates replication stress checkpoint activation, fork restart, homologous recombination and mitotic catastrophe. DNA Repair* 2014; 21: 131-139

Buisson R *et al. Distinct but concerted roles of ATR, DNA-PK and Chk1 in countering replication stress during S phase. Molecular Cell* 2015; 59: 1011-1024

Chan DW *et al. Autophosphorylation of the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit is required for rejoining of DNA double-strand breaks. Genes Dev* 2002; 16: 2333-2338

Ciszewski WM *et al. DNA-PK inhibition by NU7441 sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation and doxorubicin. Breast Cancer Res Treat* 2014; 143: 47-55

Deitlein F *et al. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between MSH3 and PRKDC. Cancer Discovery* 2014; 4: 592-605

Douglas P *et al. Identification of* in vitro *and* in vivo *phosphorylation sites in the catalytic subunit of the DNA dependent protein kinase. Biochem J* 2002; 368: 243-251

Escribano-Diaz C *et al. A cell cycle dependent regulatory cicuit composed of 53BP1-RIF1 and BRCA1-CtIP controls DNA repair pathway choice. Mol Cell* 2013; 49: 872-883

Goodwin JF e Knudsen KE. *Beyond DNA repair: DNA-PK function in cancer. Cancer Discovery* 2014; 4: 1126-1139

Goodwin JF *et al. A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. Cancer Discovery* 2013; 3: 1254-1271

Hartlerode AJ e Scully R. *Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. Biochem J* 2009; 423: 157-168

Lin Y-F *et al. DNA-PKcs is required to maintain stability of Chk1 and claspin for optimal replication stress response. Nucleic Acids Res* 2014; 42: 4463-4473

Medunjanin S *et al. Interaction of the double strand break repair kinase DNA-PK and estrogen receptor alpha. Mol Biol Cell* 2010; 21: 1620-1628

Munck JM *et al. Chemosensitization of cancer cells by KU-0060648, a dual inhibitor of DNA-PK and PI-3K. Mol Cancer Ther* 2012; 11: 1789-1798

Neal JA e Meek K. *Choosing the right path: does DNA-PK help make the decision? Mutat Res* 2011; 711: 73-86

Riabinska A *et al. Therapeutic targeting of a robust non-oncogene addiction to PRKDC in ATM-defective tumors. Science Translational Medicine* 2013; 189: 189ra78

San Filippo J *et al. Mechanism of ukaryotic homologous recombination. Annu Rev Biochem* 2008; 77: 229-257

Smith GCM e Jackson SP. *The DNA dependent protein kinase. Genes and Development* 1999; 13: 916-934

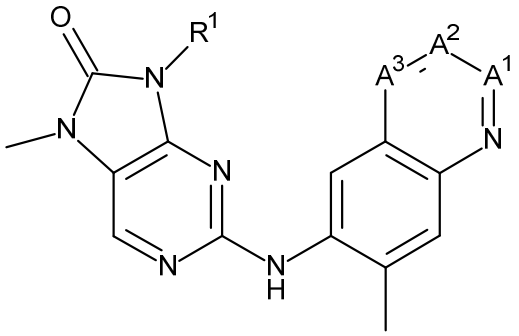
Symington LS e Gautier J. *Double strand break end resection and repair pathway choice. Annu Rev Genet* 2011; 45: 247-271

Willmore E *et al. A novel DNA-dependent protein kinase inhibitor, NU7026, potentiates the cytotoxicity of topoisomerase II poisons used in the treatment of leukemia Blood* 2004; 103: 4659-4665

Yoo S e Dynan WS. *Geometry of a complex formed by double strand break repair proteins at a single DNA end: recruitment of DNA-PKcs induces inward translocation of Ku protein. Nucleic Acids Res* 1999; 27: 4679-4686

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por:

A^1 representar N ou CR^{2A}, A^2 representar N ou CR^{2B} e A^3 representar N ou CR^{2C}, onde não mais do que um de A^1, A^2 e A^3 representa N;

R^1 representar cicloalquila C_{4-6} ou uma heterocicloalquila com 4 a 6 membros contendo um heteroátomo selecionado de O, S e N, em que a cicloalquila C_{4-6} ou heterocicloalquila com 4 a 6 membros está opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de flúor, alquila C_{1-3} (opcionalmente substituída por um grupo selecionado de hidroxila e alcóxi C_{1-2}), ciclopropila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)alquila C_{1-2}, azetidinila e oxetanila;

R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representarem cada um independentemente hidrogênio, metila ou metóxi.

2. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A^1 representar CR^{2A}, A^2 representar CR^{2B} e A^3 representar CR^{2C}.

3. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^{2A}, R^{2B} e R^{2C} representarem cada um hidrogênio.

4. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente,

caracterizado por R^1 ser selecionado de ciclo-hexanila, piperidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, oxetanila e pirrolidinila.

5. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^1 estar opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2, dioxo, C(O)Me e oxetanila, em que a etila está opcionalmente substituída por hidroxila ou metóxi.

6. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^1 ser selecionado de piperidinila e pirrolidinila.

7. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^1 estar opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de flúor, metila, etila, hidroxila, NH_2 e oxetanila.

8. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^1 ser pirrolidin-3-ila.

9. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado por R^1 ser 4-fluoropirrolidin-3-ila.

10. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser selecionado do grupo consistindo em:

9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-dihidro-8*H*-purin-8-ona;

9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-7,9-di-

hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((4,7-dimetilquinolin-6-il)amino)-9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-2-((4-metóxi-7-metilquinolin-6-il)amino)-7-metil-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-

il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-hidróxi-1-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8H-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinazolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((2,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-

il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
2-((3,7-dimetilquinoxalin-6-il)amino)-7-metil-9-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1,1-dioxidotetra-hidro-2*H*-tiopiran-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(oxetan-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((3*S*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*s*,4*s*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((1*r*,4*r*)-4-amino-4-metilciclo-hexil)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*R*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
(*S*)-7-metil-9-(1-metilpirrolidin-3-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(1-metilpiperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinoxalin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-((3*S*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-9-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-

7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-etilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona;
9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona; e
9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

11. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Composto da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

13. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser 9-((3*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidin-3-il)-7-metil-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

14. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o composto ter um XRPD substancialmente como mostrado na Figura 5 como medido usando radiação de CuKα.

15. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser 7-metil-9-(1-metilpiperidin-4-il)-2-((7-metilquinolin-6-il)amino)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

16. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o composto ter um XRPD substan-

cialmente como mostrado na Figura 1 como medido usando radiação de CuKα.

17. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto ser (*S*)-7-metil-2-((7-metilcinolin-6-il)amino)-9-(tetra-hidrofuran-3-il)-7,9-di-hidro-8*H*-purin-8-ona.

18. Composto cristalino da Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o composto ter um XRPD substancialmente como mostrado na Figura 3 como medido usando radiação de CuKα.

19. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido em qualquer reivindicação precedente, e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

20. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado por ser para uso em terapia.

21. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado por ser para uso no tratamento de câncer.

22. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, para uso no tratamento de câncer, conforme definido na reivindicação 21, caracterizado por o composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ser administrado em combinação com radioterapia.

23. Composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, para uso no tratamento de câncer, conforme definido na reivindicação 21, caracterizado por o composto da Fórmula (I), ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável, ser administrado em combinação com uma substância antitumoral selecionada do grupo consistindo em doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, olaparib, AZD6738 e AZD0156.

24. Uso de um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

25. Método para tratamento de câncer em um animal de sangue quente com necessidade de tal tratamento, caracterizado por compreender administração ao referido animal de sangue quente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

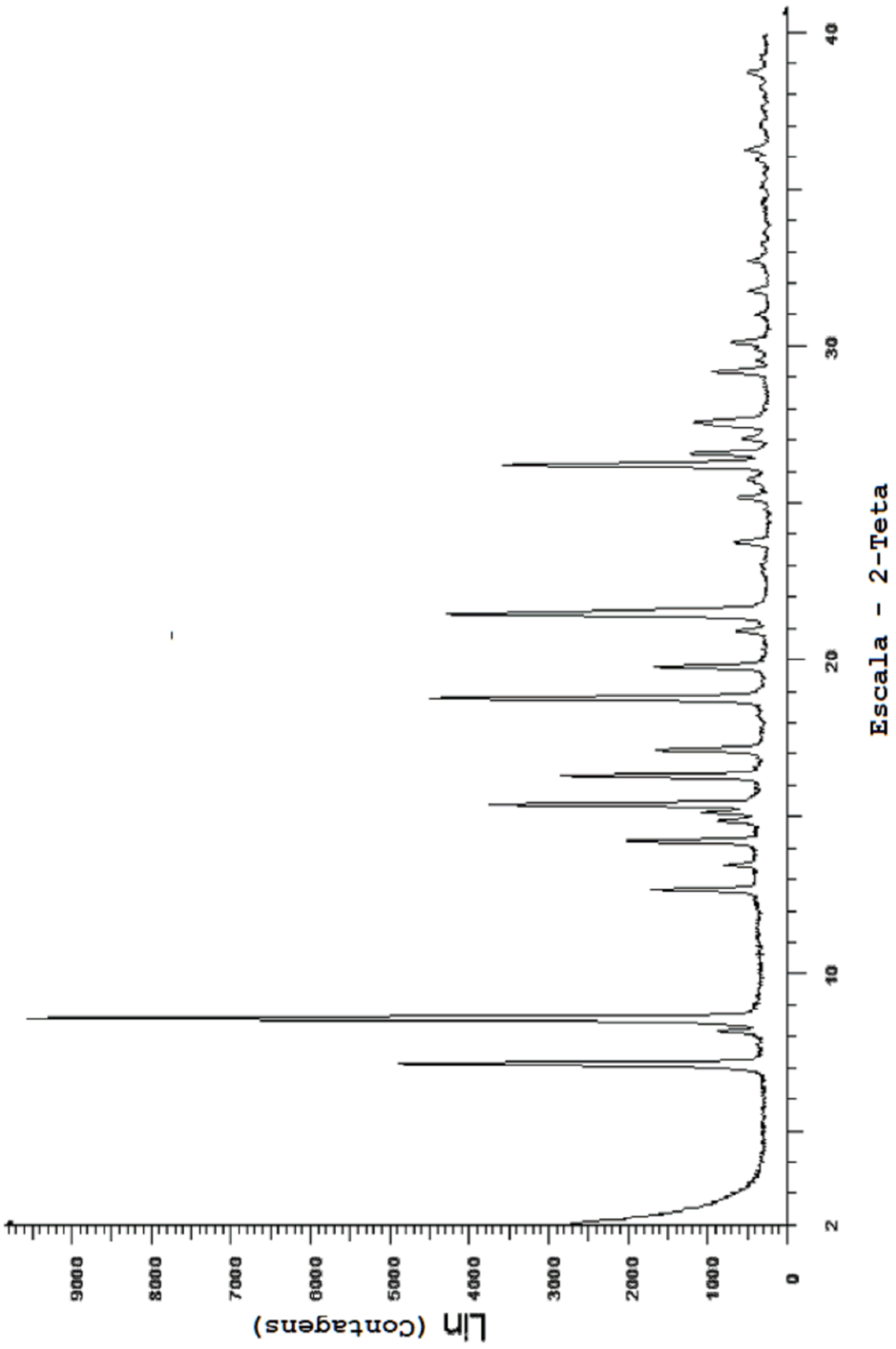


Figura 1: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma A do Composto A

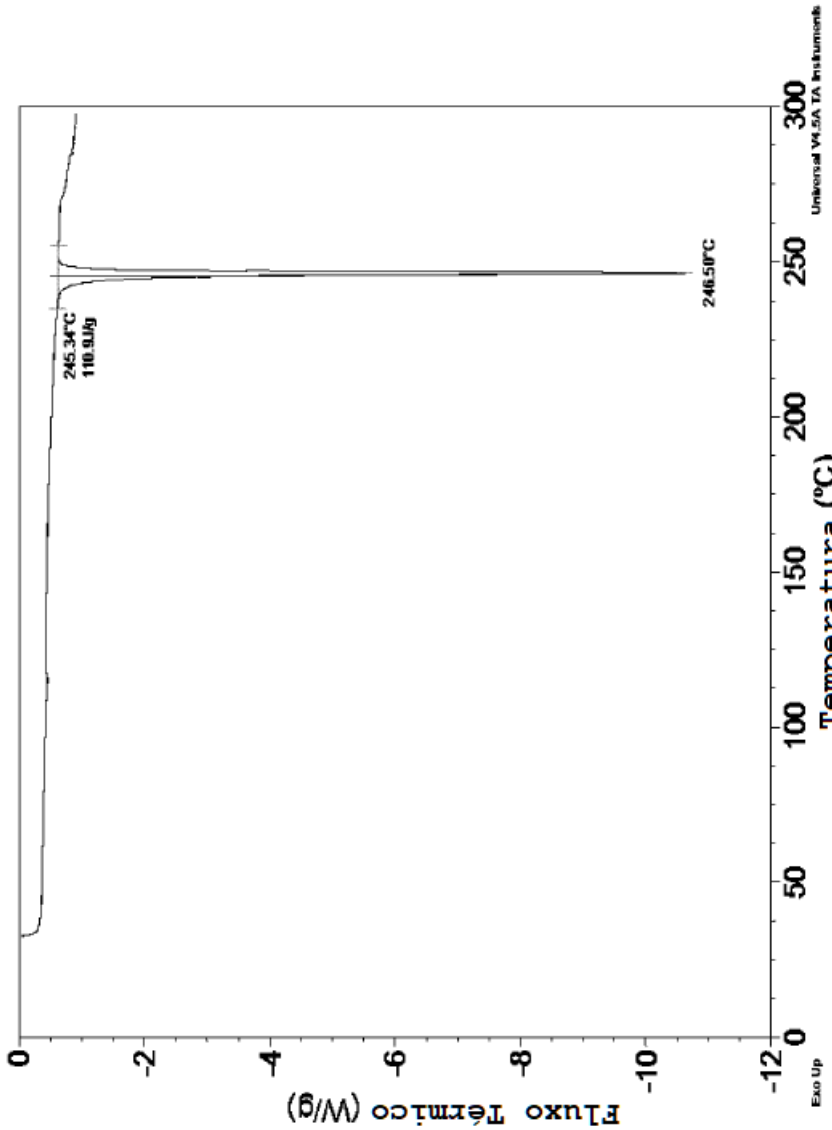


Figura 2: Termograma de DSC da Forma A do Composto A

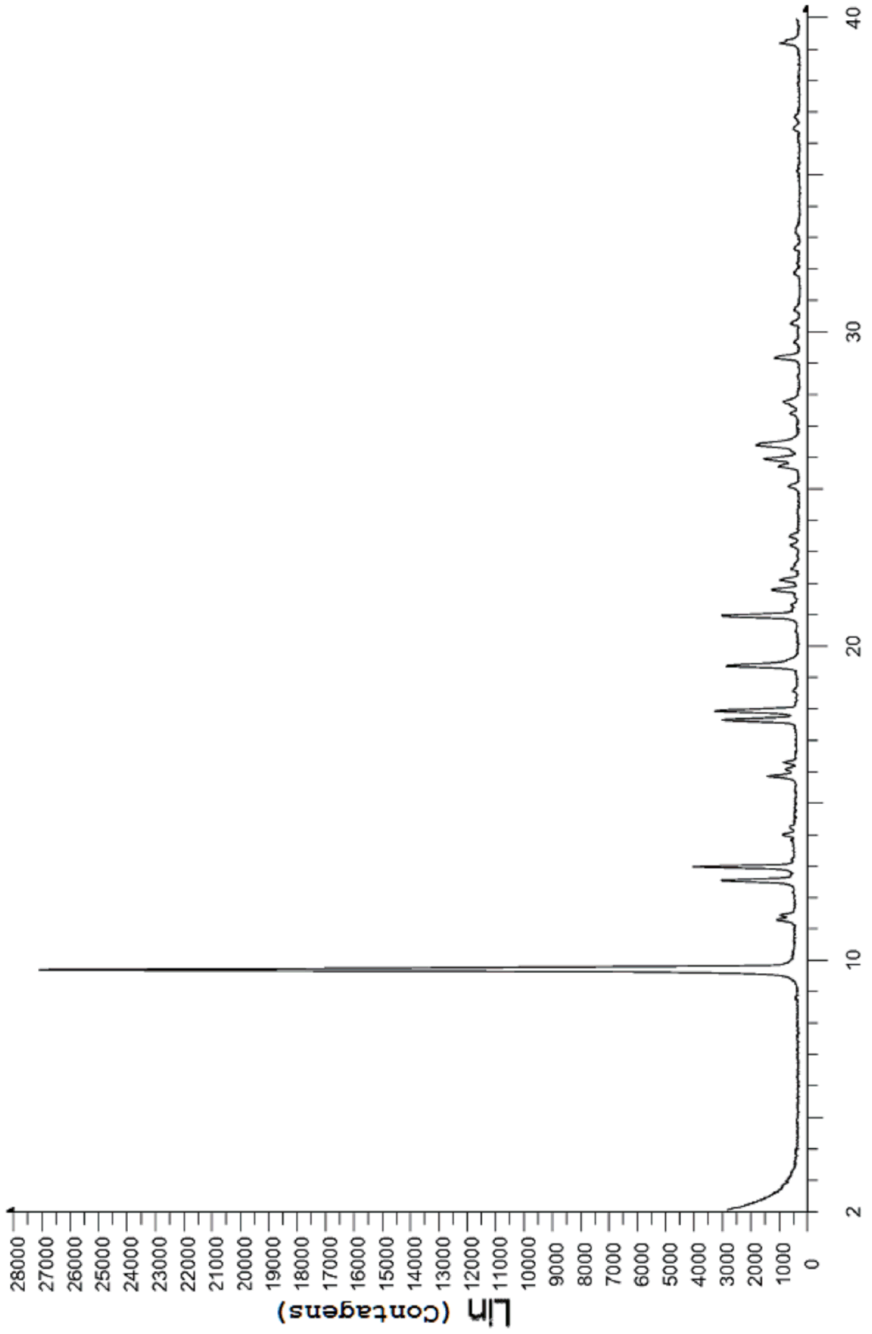


Figura 3: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma A do Composto B

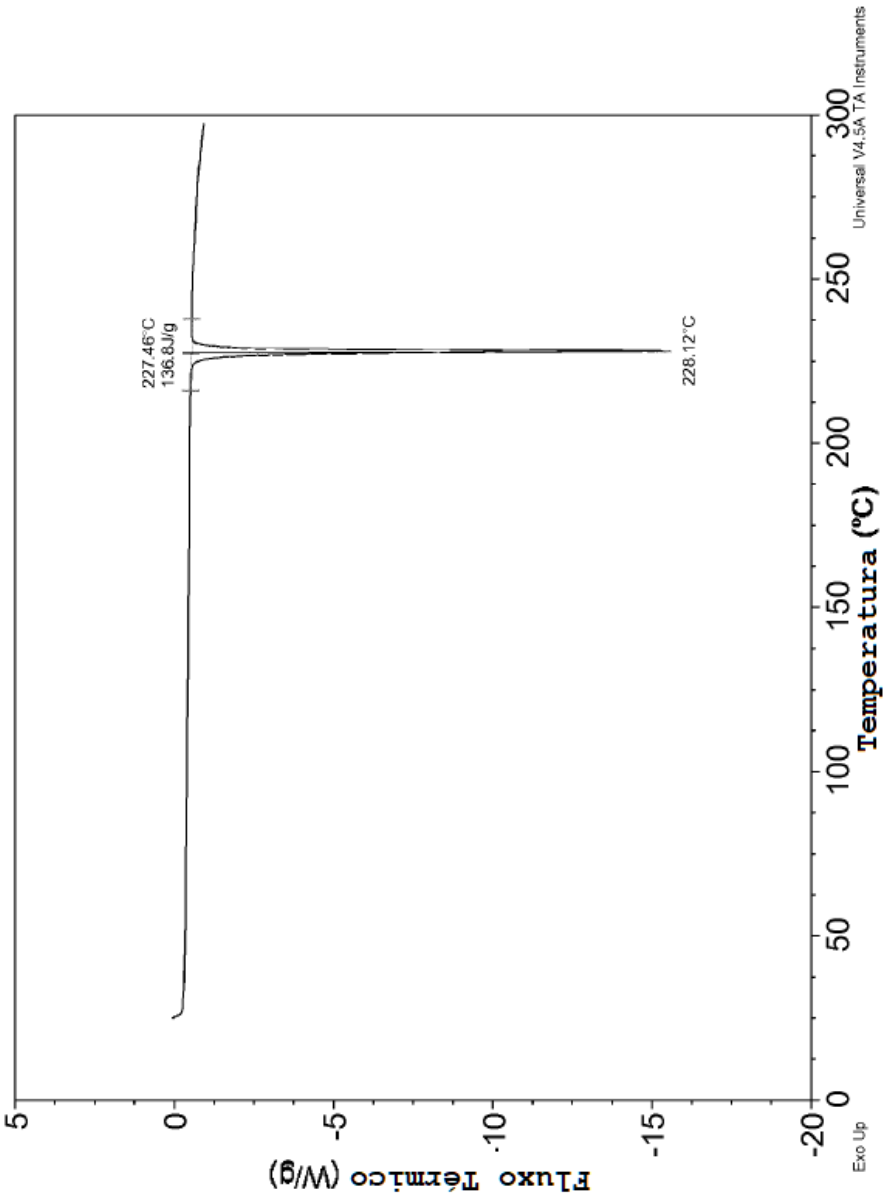


Figura 4: Termograma de DSC da Forma A do Composto B

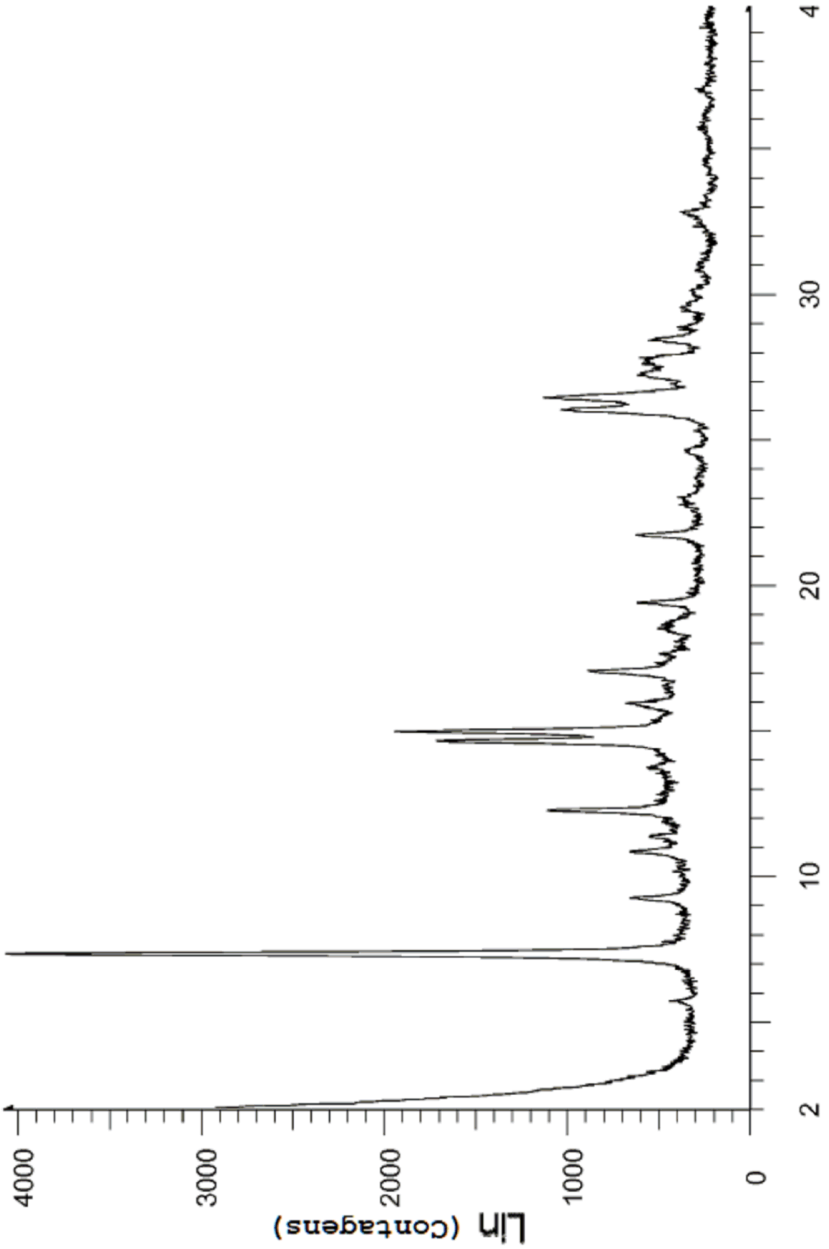
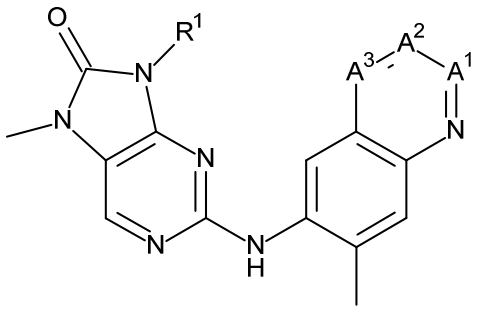


Figura 5: Padrão de Difração de Raios X em Pó da Forma A do Composto C

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE PURINONA E SEU USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER".**

A presente invenção refere-se a relatório descritivo se relaciona geralmente com compostos da Fórmula (I):



(I)

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde R^1, A^1, A^2 e A^3 têm qualquer um dos significados definidos no presente documento. O relatório descritivo se relaciona também com o uso de tais compostos e seus sais para tratar ou prevenir doença mediada por DNA-PK, incluindo câncer. O relatório descritivo se relaciona adicionalmente com composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e sais; estojos compreendendo tais compostos e sais; métodos de fabricação de tais compostos e sais; intermediários úteis na fabricação de tais compostos e sais; e com métodos de tratamento de doença mediadas por DNA-PK, incluindo câncer, usando tais compostos e sais.