

(11) Número de Publicação: **PT 2920166 T**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 401/14** (2016.01) **C07D 405/14** (2016.01)  
**C07D 231/40** (2016.01) **C07D 231/54** (2016.01)  
**C07D 401/12** (2016.01) **C07D 403/02** (2016.01)  
**C07D 403/04** (2016.01) **C07D 403/14** (2016.01)  
**C07D 405/12** (2016.01) **C07D 413/12** (2016.01)  
**C07D 453/02** (2016.01) **A61K 31/4155**  
(2016.01)  
**A61K 31/416** (2016.01) **A61K 31/4162**  
(2016.01)  
**A61P 25/00** (2016.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2013.11.13**

(30) Prioridade(s): **2012.11.13 US**  
**201261725925 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2015.09.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.11.02**  
**022/2017**

(73) Titular(es):

**ARRAY BIOPHARMA, INC.**  
**3200 WALNUT STREET BOULDER, CO 80301US**

(72) Inventor(es):

<b>SHELLEY ALLEN</b>	<b>US</b>
<b>JULIA HAAS</b>	<b>US</b>
<b>YUTONG JIANG</b>	<b>US</b>
<b>JAMES F BLAKE</b>	<b>US</b>
<b>BARBARA J. BRANDHUBER</b>	<b>US</b>

(74) Mandatário:

**MANUEL BASTOS MONIZ PEREIRA**  
**RUA DOS BACALHOEIROS, 4 1100-070 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE UREIA BICÍCLICA, TIOUREIA, GUANIDINA E CIANO GUANIDINA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOR**

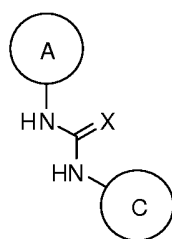
(57) Resumo:

COMPOSTOS DE FÓRMULA I: OU ESTEREOISÔMEROS, TAUTÔMEROS, OU SAIS, SOLVATOS OU PRÓMEDICAMENTOS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, EM QUE ANEL A, ANEL C E X SÃO COMO DEFINIDOS AQUI, SÃO INIBIDORES DE TRKA QUINASE E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS QUE PODEM SER TRATADAS COM UM INIBIDOR DE TRKA QUINASE COMO DOR, CANCRO, DOENÇAS DE INFLAMAÇÃO/INFLAMATÓRIA, DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS, CERTAS DOENÇAS INFECCIOSAS, SÍNDROME DE SJOGREN, ENDOMETRIOSE, NEUROPATIA PERIFÉRICA DIABÉTICA, PROSTATITE E SÍNDROME DE DOR PÉLVICA.

## RESUMO

### COMPOSTOS DE UREIA BICÍCLICA, TIOUREIA, GUANIDINA e CIANOGUANIDINA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOR

Compostos de Fórmula **I**:



**I**

ou estereoisômeros, tautômeros, ou sais, solvatos ou pró-medicamentos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que Anel A, Anel C e X são como definidos aqui, são inibidores de TrkA quinase e são úteis no tratamento de doenças que podem ser tratadas com um inibidor de TrkA quinase como dor, cancro, doenças de inflamação/inflamatória, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite e síndrome de dor pélvica.

DESCRIÇÃO

**COMPOSTOS DE UREIA BICÍCLICA, TIOUREIA, GUANIDINA e  
CIANO GUANIDINA ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOR**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos novos compostos, às composições farmacêuticas compreendendo os compostos, aos processos para preparar os compostos e para usar os compostos em terapia. Mais particularmente, refere-se a compostos ureia bicíclica, tioureia, guanidina e cianoguanidina que exibem inibição da TrkA quinase, e que são úteis no tratamento da dor, cancro, inflamação/doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, em certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia diabética periférica, prostatite ou síndrome de dor pélvica.

Os regimes de tratamento atuais para condições de dor utilizam várias classes de compostos. Os opioides (como morfina) têm várias desvantagens incluindo efeitos eméticos, constipatórios e respiratórios negativos, bem como o potencial para vícios. Analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs, como tipos COX-1 ou COX-2) também têm desvantagens incluindo eficácia insuficiente no tratamento de dor grave. Além disso, inibidores de COX-1 podem causar úlceras da mucosa. Assim, há uma necessidade continuada para tratamentos novos e mais efetivos para o alívio da dor, especialmente dor crônica.

Trk's são receptores de tirosina quinase de alta afinidade ativados por um grupo de fatores de crescimento solúveis chamados neurotrofinas (NT). A família de receptores de Trk tem três membros: TrkA, TrkB e TrkC. Entre as neurotrofinas estão (i) fator de crescimento de nervo (NGF) que ativa TrkA,

(ii) fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) e NT-4/5 que ativam TrkB e (iii) NT3 que ativa TrkC. Trk's são amplamente expressas em tecido neuronal, e estão envolvidos na manutenção, sinalização e sobrevivência de células neuronais (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Os inibidores de via de Trk/neurotrofina demonstraram ser efetivos em vários modelos animais pré-clínicos de dor. Por exemplo, anticorpos antagonistas de NGF e TrkA como RN-624 demonstraram ser eficazes em modelos inflamatórios e dor neuropática em animais (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62, 327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S.B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. e Woolf, C. J. (1997) *NeuroReport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448) e modelos de dor neuropática em animais (Ramer, M. S. e Bisby, M. A. (1999) *Eur. J. Neurosci.* 11, 837-846; Ro, L. S. et al. (1999); Herzberg, U. et al., *Pain* 79, 265-274 (1997) *Neuroreport* 8, 1613-1618; Theodosiou, M. et al. (1999) *Pain* 81, 245-255; Li, L. et al. (2003) *Mol. Cell. Neurosci.* 23, 232-250; Gwak, Y. S. et al. (2003) *Neurosci. Lett.* 336, 117-120).

Foi ainda demonstrado que NGF secretado por células tumorais e macrófagos que invadem o tumor diretamente estimula TrkA localizados em fibras de dor periféricas. Usando vários modelos de tumor em ambos os camundongos e ratos, foi demonstrado que NGF neutralizante com um anticorpo monoclonal inibe dor relacionada ao cancro em um grau semelhante ou superior à dose mais alta tolerada de morfina. Devido ao fato de que TrkA quinase poder servir como um



mediador de respostas biológicas direcionadas por NGF, os inibidores de TrkA e/ou outras Trk quinases podem fornecer um tratamento efetivo para estados de dor crônica.

A literatura recente demonstrou ainda que a super expressão, ativação, amplificação e/ou mutação de Trk quinases são associadas com muitos câncros incluindo neuroblastoma (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), ovariano (Davidson. B., et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), cancro colorretal (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949), melanoma (Truzzi, F., et al., *Dermato-Endocrinology* 2008, 3 (1), pp. 32-36), cancro de cabeça e pescoço (Yilmaz, T., et al., *Cancer Biology e Therapy* 2010, 10 (6), pp. 644-653), carcinoma gástrico (Du, J. et al., *World Journal of Gastroenterology* 2003, 9 (7), pp. 1431-1434), carcinoma pulmonar (Ricci A., et al., *American Journal of Respiratory Cell e Molecular Biology* 25 (4), pp. 439-446), cancro de mama (Jin, W., et al., *Carcinogenesis* 2010, 31 (11), pp. 1939-1947), Glioblastoma (Wadhwa, S., et al., *Journal of Biosciences* 2003, 28 (2), pp. 181-188), meduloblastoma (Gruber-Olipitz, M., et al., *Journal of Proteome Research* 2008, 7 (5), pp. 1932-1944), cancro de mama secretório (Euthus, D.M., et al., *Cancer Cell* 2002, 2 (5), pp. 347-348), cancro de glândula salivar (Li, Y.-G., et al., *Chinese Journal of Cancer Prevention e Treatment* 2009, 16 (6), pp. 428-430), carcinoma de tireoide papilar (Greco, A., et al., *Molecular e Cellular Endocrinology* 2010, 321 (1), pp. 44-49) e leucemia mieloide adulta (Eguchi, M., et al., *Blood* 1999, 93 (4), pp. 1355-1363). Em modelos pré-clínicos de cancro, inibidores de molécula pequenas não seletivas de Trk A, B e C foram muito eficazes na inibição do crescimento de tumor e interrupção de metástase de tumor (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. e Greco A., (2006) *Cancer Letters*

232:90-98; Eric Adriaenssens, E., et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351).

Além disso, a inibição da via neurotrofina/Trk tem sido demonstrado sendo eficaz no tratamento de modelos pré-clínicos de doenças inflamatórias com anticorpos NGF ou inibidores de moléculas pequenas não seletivos de TrkA. Por exemplo, a inibição da via neurotrofina/Trk tem sido envolvida em modelos pré-clínicos de doenças inflamatória do pulmão, incluindo asma (Freund-Michel, V; Frossard, N., *Pharmacology & Therapeutics* (2008) 117(1), 52-76), cistite intersticial (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), síndrome de dor na bexiga (Liu, H.-T., et al., (2010) *BJU International*, 106 (11), pp. doenças inflamatórias intestinais incluindo colite ulcerativa e doença de Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000) 46(5), 670-678) e doenças de pele inflamatórias como dermatite atópica (Dou, Y.-C., et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006) 298(1), 31-37), eczema e psoríase (Raychaudhuri, S. P., et al., *J. Investigative Dermatology* (2004) 122(3), 812-819).

Acredita-se ainda que o receptor TrkA é crítico ao processo de doença na infecção da infecção parasítica de *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas) em hospedeiros humanos (de Melo-Jorge, M. et al., *Cell Host & Microbe* (2007) 1(4), 251-261).

Inibidores de Trk podem ainda encontrar uso no tratamento de doença relacionada à um desequilíbrio de remodelagem de osso, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas. Metástases ósseas são uma complicação frequente de cancro, ocorrendo em até 70 por cento dos pacientes com cancro de mama avançado ou de próstata e em aproximadamente 15 a 30 por cento dos pacientes com carcinoma do pulmão, cólon,

estômago, bexiga, útero, reto, tireoide, ou rim. Metástases osteolíticas podem causar grave dor, fraturas patológicas, hipercalcemia com risco de morte, compressão de medula, e outras síndromes de compressão do nervo. Por estas razões, a metástase óssea é complicação do cancro séria e custosa. Portanto, agentes que podem induzir apoptose de osteoblastos se proliferando, poderiam ser altamente vantajoso. A expressão de receptores de TrkA foi observada na área de formação de osso em modelos de camundongo de fratura óssea (K. Asaumi, et al., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Além disso, a localização de NGF foi observada em quase todas as células que formam osso (K. Asaumi, et al.). Recentemente, foi demonstrado que um inibidor Trk inibe a sinalização de tirosina ativada por neurotrofinas que se ligam a todos os três receptores Trk em osteoblastos hFOB humanos (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Estes dados suportam a justificativa para o uso de inibidores de Trk para o tratamento de doenças de remodelagem óssea, como metástases ósseas em pacientes com cancro.

Os inibidores de Trk podem também encontrar utilização no tratamento de doenças e distúrbios, como a Síndrome de Sjogren (Fauchais, A.L., et al., (2009) *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 38(1), pp. 50-57), endometriose (Barcena De Arellano, M.L., et al., (2011) *Reproductive Sciences*, 18(12), pp. 1202-1210; Barcena De Arellano, et al., (2011) *Fertility e Sterility*, 95(3), pp. 1123-1126; Cattaneo, A., (2010) *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 12(1), pp. 94-106), neuropatia periférica diabética (Kim, H.C., et al., (2009) *Diabetic Medicine*, 26 (12), pp. 1228-1234; Siniscalco, D., et al., (2011) *Current Neuropharmacology*, 9(4), pp. 523-529; Ossipov, M.H., (2011) *Current Pain e Headache Reports*, 15(3), pp. 185-192), e síndrome de prostatite e dor pélvica (Watanabe, T., et al., (2011) *BJU*

International, 108(2), pp. 248-251; e Miller, L.J., et al., (2002) Urology, 59(4), pp. 603-608).

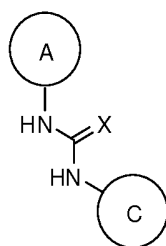
Várias classes de inibidores de molécula pequena de Trk quinases ditas úteis para tratar a dor ou cancro são conhecidos (*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3), 305-319).

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi agora demonstrado que compostos pirrolidinil ureia, tioureia, guanidina e cianoguanidina são inibidores de TrkA, e podem ser úteis para tratar distúrbios e doenças como dor, incluindo dor crónica e aguda. Os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento de vários tipos de dor incluindo dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia ou fratura óssea. Além disso, os compostos da invenção são úteis para o tratamento do cancer, inflamação, ou doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, a endometriose, a neuropatia periférica diabética, prostatite ou síndrome de dor pélvica, e doenças relacionadas com o desequilíbrio da regulação de remodelação óssea, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas.

Compostos representativos da invenção (ver Tabela B abaixo), demonstrou ser altamente seletivo para TrkA sobre um painel de cerca de 230 outras quinases em concentração de 10  $\mu$ M. Além disso, compostos da invenção como aqueles mostrados na Tabela A abaixo, demonstraram ser pelo menos 1000 vezes mais seletivos para TrkA versus p38 $\alpha$ .

Mais especificamente, são fornecidos aqui compostos de Fórmula **I**:



# I

ou estereoisômeros, tautômeros, ou sais, solvatos ou pró-medicamentos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que Anel A, Anel C e X são como definido aqui.

O presente documento descreve também métodos para tratar uma doença ou distúrbio modulado por TrkA, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de dito tratamento uma quantidade eficaz de um composto desta invenção ou um estereoisômero, solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em uma forma de realização, a doença e distúrbios incluem dor crônica e aguda, incluindo, entre outros, dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia ou fratura óssea. Em outra forma de realização, a doença e distúrbios incluem, entre outros, cancro, inflamação ou doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite ou síndrome de dor pélvica, e doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas. Em uma forma de realização, o tratamento inclui tratar o mamífero com um composto desta invenção em combinação com um agente terapêutico adicional.

Outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da presente invenção fornece os compostos da presente invenção para uso em terapia.

Outro aspecto da presente invenção fornece os compostos da presente invenção para uso no tratamento de doença e distúrbios como dor crónica e aguda, incluindo, entre outros, dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia ou fratura óssea. Outro aspecto da presente invenção fornece os compostos da presente invenção para uso no tratamento de doença e distúrbios selecionado de cancro, inflamação ou doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite ou síndrome de dor pélvica, e doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas.

Outro aspecto da presente invenção fornece o uso de um composto desta invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença e distúrbios como dor crónica e aguda incluindo, entre outros, dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia ou fratura óssea.

Outro aspecto da presente invenção fornece o uso de um composto desta invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de doença e distúrbios selecionado de cancro, inflamação ou doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite ou síndrome de dor pélvica, e doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas.

Outro aspecto da presente invenção fornece intermediários

para preparar compostos de Fórmula **I**.

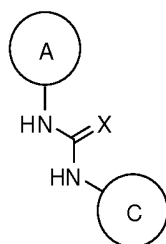
Outro aspecto da presente invenção includes métodos para preparar, métodos de separação, e métodos de purificação dos compostos desta invenção.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

São fornecidos aqui compostos, e formulações farmacêuticas dos mesmos, que são potencialmente úteis no tratamento de doenças, condições e/ou distúrbios modulados por TrkA.

Compostos representativos da invenção (ver Tabela B abaixo), demonstrou ser altamente seletivo para TrkA sobre um painel de cerca de 230 outras quinases em concentração de 10  $\mu$ M. Além disso, compostos da invenção como aqueles mostrados na Tabela A abaixo, demonstraram ser pelo menos 1000 vezes mais seletivos para TrkA versus p38 $\alpha$ .

Uma forma de realização fornece um compostos de Fórmula **I**:

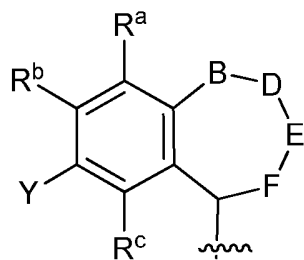


**I**

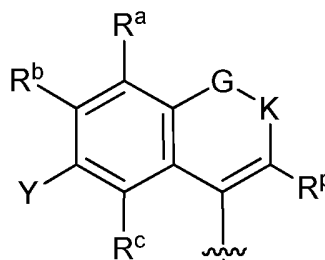
ou estereoisômeros, tautômeros, ou sais ou solvatos, farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que:

X é O, S, NH ou N-CN;

Anel A é formula A-1 ou A-2



A-1



A-2

Y é H, halogénio, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ciano(1-6C)alquil, hidroxí(1-6C)alquil, dihidroxí(2-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], CN, aminocarbonil ou (1-4C alcoxi)carbonil;

$R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  são independentemente selecionados de H, halogénio, (1-3C)alquil, (1-3C)alcoxi e CN;

B é  $NR^1$ , O, uma ligação,  $CR^dR^e$ , S ou  $SO_2$ ;

D é  $NR^1$ , O, uma ligação,  $CR^fR^g$ , S ou  $SO_2$ ;

E é  $NR^1$ , O, uma ligação,  $CR^hR^i$ , S ou  $SO_2$ ;

F é  $CR^jR^k$ ;

contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos e zero ou um de B, D ou E é  $NR^1$  ou O;

G é  $CR^mR^n$ ;

K é  $NR^1$ ;



R<sup>i</sup> é (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alquilC(=O)- ou (1-6C alcoxi)C=O-;

R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (2-6C)cianoalquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup>, juntos com o átomo de carbono aos quais estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil,

ou um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> formam um grupo oxo,

e em que apenas um de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup> pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup> pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

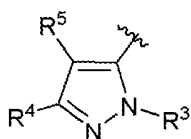
R<sup>m</sup> é H, (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ciclopropil ou ciclobutil, e

R<sup>n</sup> é H ou (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ou

R<sup>m</sup> e R<sup>n</sup> juntos formam um grupo oxo;

R<sup>p</sup> é H, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil;

Anel C é formula **C-1**



**C-1** ;

R<sup>3</sup> é (1-6C)alquil, hidroxi(1-6C)alquil, Ar<sup>2</sup>, hetCyc<sup>1</sup>, (3-7C)cicloalquil, ou hetAr<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio e (1-6C)alquil;

hetCyc<sup>1</sup> é um anel heterocíclico de 5-6 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O;

hetAr<sup>2</sup> é um anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, O e S e opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio;

R<sup>4</sup> é OH, (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluro(2-6C)alquil, pentafluro(2-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, hidroxí(1-6C)alquil, dihidroxí(2-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, amino(1-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alquil, sulfamido(1-6C)alquil, hidroxycarbonil(1-6C)alquil, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alquil, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, monofluor(1-6C)alcoxi, difluor(1-6C)alcoxi, trifluor(1-6C)alcoxi, tetrafluor(2-6C)alcoxi, pentafluor(2-6C)alcoxi, ciano(1-6C)alcoxi, hidroxí(1-6C)alcoxi, dihidroxí(2-6C)alcoxi, amino(2-6C)alcoxi, hidroxil-carbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxi, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi, (1-3C alquilsulfonil)(1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por F, OH, (1-6C alquil), (1-6C) alcoxi, ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil], hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup>, hetCyc<sup>2</sup>(O)CH<sub>2</sub>-, (1-4C alcoxycarbonil)(1-6C)alcoxi, hidroxycarbonil(1-6C)alcoxi, aminocarbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi, hidroxí(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi, hidroxítrifluor(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilamido(1-6C)alcoxi, di(1-3C alquil)amino-carboxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)O-, hidroxídifluor(1-6C)alquil, (1-4C alquilcarboxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxycarbonil, hidroxilcarbonil, aminocarbonil, (1-3C alcoxi)aminocarbonil, hetCyc<sup>3</sup>, halogénio, CN, trifluormetilsulfonil, N-(1-3C alquil)oxadiazolonil, hetAr<sup>5</sup> ou hetCyc<sup>4</sup>-O-;

hetCyc<sup>2</sup> é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alquilcarboxi)(1-6C)alquil, e (1-6C)acil;

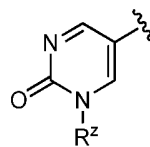
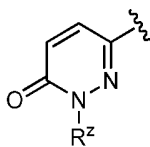
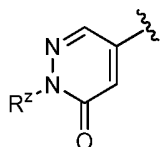
hetCyc<sup>3</sup> é heterociclo de 4-7 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, CN, (1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, hidrox(1-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)acil-, (1-6C)alquilsulfonil, trifluormetilsulfonil e (1-4C alcoxi)carbonil;

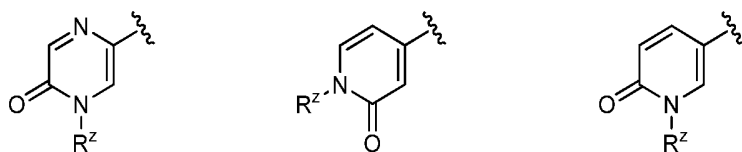
hetAr<sup>3</sup> é um anel heteroaril de 5 membros tendo 1-3 átomos no anel independentemente selecionados de N, O e S e opcionalmente substituído por (1-6C)alquil;

Ar<sup>3</sup> é fenil opcionalmente substituído por (1-4C)alcoxi;

hetAr<sup>4</sup> é um anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, S e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogênio, CN, hidrox(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, fluor(1-6C)alquil, (3-6C)cicloalquil, (3-6C cicloalquil)CH<sub>2</sub>-, (3-6C cicloalquil)C(=O)-, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonil, NH<sub>2</sub>, (1-6C alquil)amino, di(1-6C alquil)amino, (1-3C trifluoralcoxi), fluor(1-6C alquil)amino, difluor(1-6C alquil)amino, trifluor(1-6C alquil)amino, e (3-4C cicloalquil)amino;

hetAr<sup>5</sup> é um grupo selecionado das estruturas:





onde  $R^Z$  é (3-4C)cicloalquil ou (1-3C)alquil (opcionalmente substituído por 1-3 fluoros), em que cada um de ditos grupos  $hetAr^5$  é opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F e (1-3C)alquil opcionalmente substituído por 1-3 fluoros;

$hetCyc^4$  é um heterociclo em ponte de 7-8 membros tendo um átomo de nitrogénio no anel e opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio;

$Ar^4$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogénio, CN,  $CF_3$ ,  $CF_3O-$ , (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquil)OC(=O)-, aminocarbonil, (1-6C)alquiltio, hidroxil(1-6C)alquil, (1-6C)alquil)SO<sub>2</sub>-, HOC(=O)- e (1-3C)alcoxi(1-3C)alquil)OC(=O)-;

$R^5$  é (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluor(2-6C)alquil, pentafluor(2-6C)alquil, halogénio, CN, (1-4C)alcoxi, hidroxil(1-4C)alquil, (1-3C)alcoxi(1-4C)alquil, (1-4C)alquil)OC(=O)-, (1-6C)alquiltio, (3-4C)cicloalquil, amino, aminocarbonil, trifluor(1-3C)alquil)amido, ou fenil (opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e (1-6C)alcoxi); ou

$R^4$  e  $R^5$  juntos com os átomos aos quais estão ligados formam um anel carbocíclico de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado ou insaturado opcionalmente substituído por um

ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado ou insaturado tendo um heteroátomo no anel selecionado de N, O ou S, em que dito anel no heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de (1-6C alquil)C(=O)O-, (1-6C)acil, (1-6C)alquil e oxo, e dito átomo de enxofre no anel é opcionalmente oxidado a S(=O) ou SO<sub>2</sub>;

Deve ser entendido que em casos onde dois ou mais radicais são usados na sucessão para definir um substituinte ligado à estrutura, o primeiro chamado radical é considerado sendo o terminal e o último chamado radical é considerado sendo ligado à estrutura em questão. Assim, por exemplo, o radical "alcoxialquil" é ligado à estrutura em questão pelo grupo alquil.

Os termos "(1-6C)alquil", "(1-4C)alquil" e "(1-3C)alquil" como usado aqui referem-se um radical hidrocarboneto monovalente linear saturado de um a seis átomos de carbono, um a quatro átomos de carbono, e um a três átomos de carbono, respectivamente, ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis átomos de carbono, três a quatro átomos de carbono, ou três átomos de carbono, respectivamente. Exemplos incluem, entre outros, metil, etil, 1-propil, 2-propil, 1-butil, 2-metil-1-propil, 2-butil, 2-metil-2-propil, 2,2-dimetilpropil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 2-metil-2-butil, 3-metil-2-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-1-butil, 1-hexil, 2-hexil, 3-hexil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 3-metil-3-pentil, 2-metil-3-pentil, 2,3-dimetil-2-butil, e

3,3-dimetil-2-butil.

“(1-4C)Alcoxi”, “(1-3C)alcoxi”, “(1-6C)alcoxi” e “(2-6C)alcoxi” referem-se a um radical -OR onde R é (1-4C)alquil, (1-3C)alquil, (1-6C)alquil, ou (2-6C)alquil, respectivamente, como definida acima. Exemplos incluem metoxi, etoxi, e semelhantes.

“(1-6)Acil” significa a  $RC(=O)-$  radical onde R é um radical de hidrocarboneto monovalente linear saturado de um a cinco átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a cinco átomos de carbono, por exemplo, metilcarbonil, e semelhantes.

“(1-3C Alcoxi)(1-6C)alquil” e “(1-3C alcoxi)(1-4C)alquil” significa um radical de hidrocarboneto monovalente linear saturado de um a seis átomos de carbono ou um a quatro átomos de carbono, ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis átomos de carbono ou três a quatro átomos de carbono, respectivamente, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-3C)alcoxi como definido aqui.

“(1-3C Alcoxi)(1-6C)alcoxi” significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-3C)alcoxi como definido aqui. Exemplos incluem metoximetoxi, metoxietoxi, e semelhantes.

“(1-3C Alcoxi)aminocarbonil” significa um grupo (1-3C alquil)-O-NH-C(=O)-.

“(1-6C)Alcoxycarbonil” e “(1-4C)alcoxycarbonil” significa um grupo (1-6C)-O-C(=O)- e (1-4C)-O-C(=O)-, respectivamente.

“(1-4C Alcoxycarbonil)(1-6C alcoxi)” significa um grupo (1-6C) alcoxi como definido aqui em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-4C alcoxi)carbonil, ou seja, um grupo alquil-O-C(=O)-.

“(1-3C Alcoxi)hidroxycarbonilalquil” significa um grupo hidroxycarbonilalquil como definido aqui em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-3C alcoxi).

“Amino” significa um grupo -NRR' onde R e R' são independentemente selecionados de hidrogénio ou (1-3C)alquil como definido aqui. Exemplos incluem H<sub>2</sub>N-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N, e semelhantes. “Amino(1-6C)alquil” significa um radical de hidrocarboneto monovalente linear saturado de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis átomos de carbono, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo -NRR' onde R e R' são independentemente selecionados de hidrogénio ou (1-3C)alquil como definido aqui. Exemplos incluem aminometil, metilaminoetil, 2-etilamino-2-metiletil, e semelhantes.

“Amino(2-6C)alcoxi” significa um grupo (2-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo -NRR' onde R e R' são independentemente selecionados de hidrogénio ou (1-3C)alquil como definido aqui.

“Aminocarbonil” significa um radical RR'NCO- onde R e R' são independentemente hidrogénio ou (1-6C)alquil como definido aqui. Exemplos incluem H<sub>2</sub>NCO-, dimetilaminocarbonil, e semelhantes.

“Aminocarbonil(1-6C)alquil” significa um radical



hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis carbonos em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo aminocarbonil como definido aqui, por exemplo, 2-aminocarboniletíl, 1-, 2-, ou 3-dimetilaminocarbonilpropil, e semelhantes.

“Aminocarbonil(1-6C)alcoxi” significa um (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo aminocarbonil como definido aqui.

“(1-3C)Alquilamido(1-6C)alcoxi” significa um (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo alquilamino, ou seja, substituído por um grupo (1-3C)C(=O)NH-.

“(1-4C alquil)carboxi” significa um grupo R'-C(=O)O- onde R' é (1-4C)alquil.

“(1-4C alquilsiloxi)(1-6C)alcoxi” significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-4C alquil)siloxi, por exemplo, um grupo (1-4C alquil)Si-O- como um grupo tert-butilsiloxi.

“(1-3C)Alquilsulfonamido” significa um radical (1-3C)alquilSO<sub>2</sub>NH- onde (1-3C)alquil é como definido aqui

“(1-3C Alquilsulfonamido)(1-6C)alquil” significa um radical hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis carbonos substituído por um grupo (1-3C)alquilsulfonamido como definido aqui.

“(1-3C)Alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi” significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui em que um dos átomos de carbono

é substituído por um grupo (1-3C)alquilsulfonamido como definido aqui.

"Hidroxicarbonil" significa  $\text{HOC(=O)-}$ .

"(1-4C alquil)carboxi(1-6C)alquil" significa um grupo (1-6C)alquil como definido aqui em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo (1-4C alquil)carboxi como definido aqui.

"Ciano(1-6C)alquil" significa um radical hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis carbonos substituído por um grupo ciano (CN).

"(3-6C)Cicloalquil" significa um radical hidrocarboneto monovalente saturado cíclico de três a seis átomos de carbono, por exemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ou ciclohexil.

"Dihidroxi(2-6C)alquil" significa um radical hidrocarboneto saturado linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis carbonos substituído por dois grupos hidroxil (OH), contanto que dois grupos hidroxil não estejam ambos no mesmo átomo de carbono.

"Dihidroxi(2-6C)alcoxi" significa um grupo (2-6C)alcoxi como definido aqui, em que dois dos átomos de carbono são substituídos por um grupo hidroxil.

"Halogênio" como usado aqui significa F, Cl, Br ou I.

"Heterociclo" refere-se a um sistema em anel saturado ou

parcialmente insaturado contendo um ou mais heteroátomos no anel como mencionado para o grupo heterocíclico específico, em que o heterociclo é opcionalmente substituído por substituintes como definido para aquele grupo heterocíclico particular.

“Heteroaril” refere-se a um sistema de anel insaturado de 5-6 membros tendo um ou mais heteroátomos no anel como mencionado para o grupo heteroaril específico, em que o heteroaril é opcionalmente substituído por substituintes como definido para aquele grupo particular heteroaril.

“hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi” significa um (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hetCyc<sup>2</sup>C(=O), em que hetCyc<sup>2</sup> é como definido aqui.

“Hidroxi(1-6C)alquil” e “hidroxi(1-4C)alquil” significa um radical hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um a quatro átomos de carbono, respectivamente, ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono ou três a quatro átomos de carbono, respectivamente, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxil (OH).

“Hidroxi(1-6C)alcoxi” significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxil.

“Hidroxi(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi” significa um (1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxil.

“Hidroxidifluor(1-6C)alquil” significa um grupo difluor (1-

6C)alquil como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxil.

“Hidroxitri fluor(1-6C)alcoxi” significa um grupo tri fluor (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo hidroxil.

“Hidroxicarbonilalquil” significa um radical hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis carbonos substituído por um grupo -COOH. Exemplos incluem 2-hidroxicarboniletil, 1-, 2-, ou 3-hidroxicarbonilpropil, e semelhantes.

“Isoindolina-1,3-dionil(1-6C)alcoxi” significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo isoindolina-1,3-dionil.

“Monofluor(1-6C)alquil”, “difluor(1-6C)alquil” e “trifluor(1-6C)alquil” referem-se a um grupo (1-6C)alquil como definido aqui em que um a três átomos de hidrogénio, respectivamente, são substituídos por um grupo fluor.

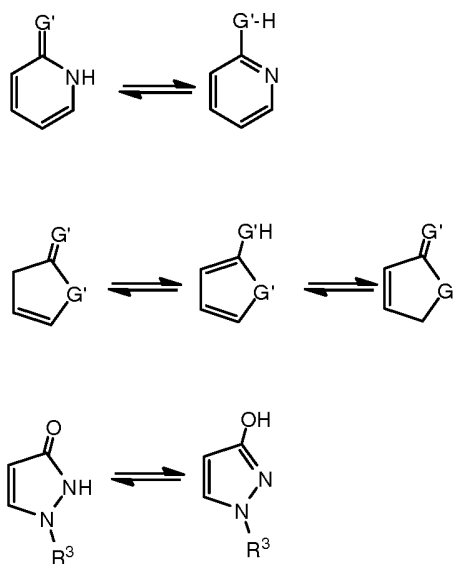
“Tetrafluor(2-6C)alquil” e “pentafluor(2-6C)alquil” referem-se a um radical de hidrocarboneto monovalente linear saturado de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis átomos de carbono em que quatro a cinco átomos de hidrogénio, respectivamente, são substituídos por um grupo fluor.

“Trifluor(1-3C alqui)amido” significa um grupo (1-3C alquil)C(=O)NH- em que um dos carbonos é substituído por três fluores.

"Trifluor(1-6C)alcoxi" significa um grupo (1-6C)alcoxi como definido aqui, em que um dos átomos de carbono é substituído por três fluoros.

"Sulfamido(1-6C)alquil" significa um radical hidrocarboneto saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado saturado de três a seis carbonos substituído por um grupo sulfamido ( $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}-$ ).

Deve ser notado que compostos da invenção podem conter grupos que podem existir nas formas tautoméricas, como grupos heteroaril ou heterocíclico substituídos por heteroátomo e semelhantes, que são ilustrados nos exemplos gerais e específicos a seguir:



onde  $G' = \text{O}, \text{S}, \text{ou NR}$ , e embora uma forma seja nomeada, descrita, apresentada e/ou reivindicada aqui, todas as formas tautoméricas são pretendidas para estarem inerentemente incluídas em dito nome, descrição, apresentação e/ou reivindicação.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, X é O.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, X é S.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, X é NH.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, X é N-CN

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é H.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é halogénio. Em uma forma de realização, Y é F, Cl ou Br.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, Y é CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é (1-6C)alquil opcionalmente substituído por 1-5 fluoros. Em uma forma de realização, Y é metil, etil, propil, isopropil ou trifluormetil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é ciano(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, Y é CNCH<sub>2</sub>-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é hidroxil(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, Y é HOCH<sub>2</sub>-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é dihidroxil(2-6C)alquil. Em uma forma de realização, Y é HOCH<sub>2</sub>CH(OH)-

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é aminocarbonil(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, Y é H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, ou (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é (1-6C)alcoxi opcionalmente substituído por 1-5 fluoros. Em uma forma de realização, Y é CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-, CF<sub>3</sub>O- ou CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>O-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é CN.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é aminocarbonil. Em uma forma de realização, Y é H<sub>2</sub>NC(=O)-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é (1-4C alcoxi)carbonil. Em uma forma de realização, Y é CH<sub>3</sub>OC(=O)-.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> são hidrogénios.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> são independentemente selecionados de halogénio, (1-3C)alquil, (1-3C)alcoxi e CN.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, um de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> é selecionado de halogénio, (1-3C)alquil, (1-3C)alcoxi e CN e os outros dois são hidrogénios.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, um de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup> é selecionado de halogénio e (1-3C)alcoxi e os outros dois são hidrogénios.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a quatro de R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco

fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (2-6C)cianoalquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidinil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a quatro de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidinil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo,



e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a quatro de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, metil, metoxi, ciclopropil, ou 2-metoxietoxi, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a dois de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxil(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (2-6C)cianoalquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são

hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a dois de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidinil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

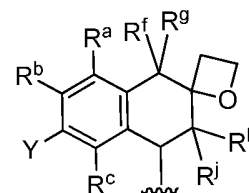
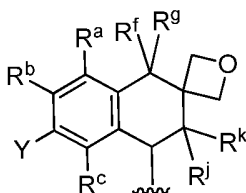
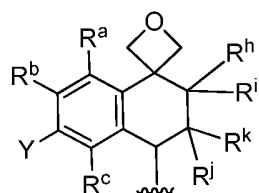
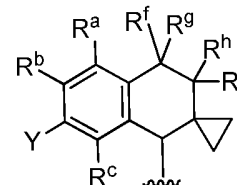
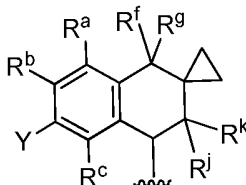
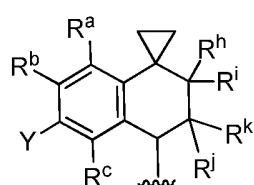
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, zero a dois de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, metil, metoxi, ciclopropil, ou 2-metoxietoxi, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidinil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo

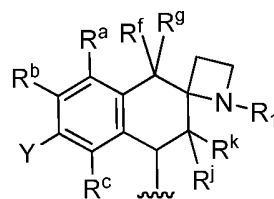
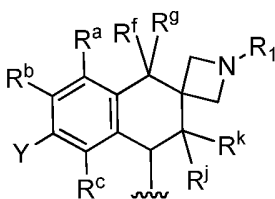
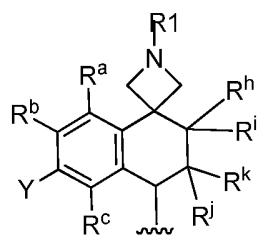
oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, um de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  é halogénio ou (1-3C)alcoxi, e os demais são hidrogénios.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são hidrogénios.

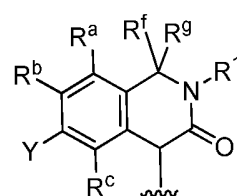
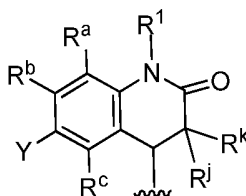
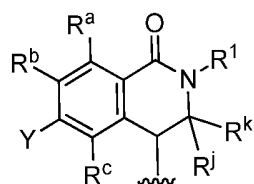
Como usado aqui, a frase “um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil” refere-se a um espirocíclico (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil Anel formado de um par de ditos grupos R, em que cada grupo R de dito par é ligado ao mesmo átomo de carbono. Exemplos de tais estruturas incluem, entre outras as seguintes:





e semelhantes, em que os demais  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil e  $R^1$  é H, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil.

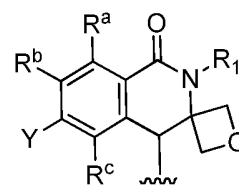
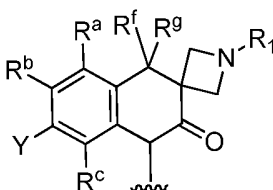
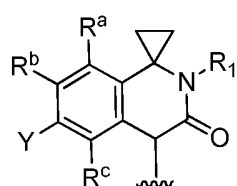
Como usado aqui, a frase “um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um grupo oxo” refere-se a um grupo oxo formado de um par de ditos grupos R, em que cada grupo R de dito par é ligado ao mesmo átomo de carbono. Exemplos de tais estruturas incluem, entre outras as seguintes:



e semelhantes, em que os demais  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente

substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil e  $R^1$  é H, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil.

A frase " $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo" refere-se à um composto tendo um grupo espirocíclico que é formado de um primeiro par de ditos grupos R, em que cada grupo R de dito primeiro par é ligado a um primeiro átomo de carbono, e contém ainda um grupo oxo formado de um segundo par de ditos grupos R, em que cada grupo R de dito segundo par é ligado a um segundo átomo de carbono. Exemplos de tais estruturas incluem, entre outras as seguintes:

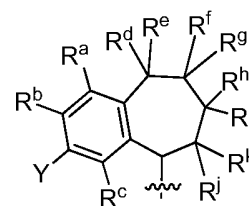
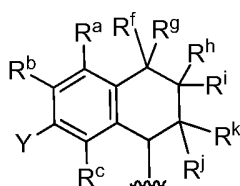
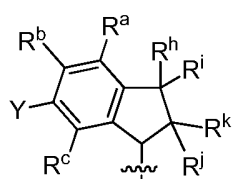


e semelhantes, em que os demais grupos como  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente selecionados de H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], e (2-6C)cianoalquil e  $R_1$  é H, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1.

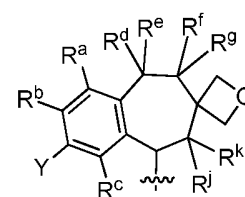
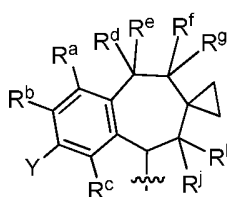
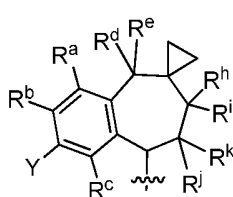
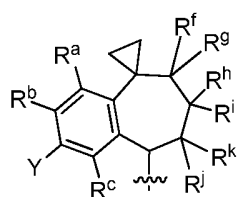
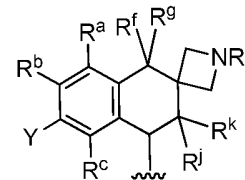
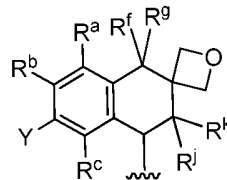
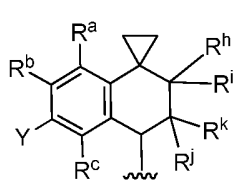
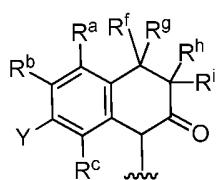
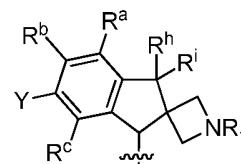
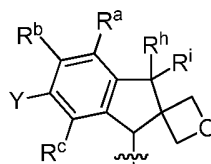
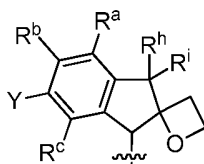
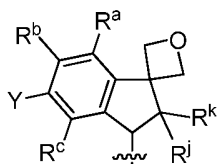
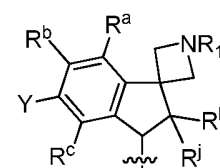
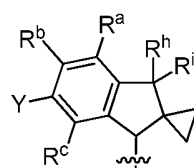
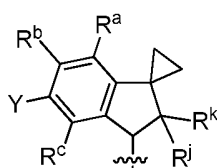
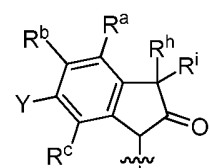
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1, onde B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ , D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , e E é uma ligação ou  $CR^hR^i$ , e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos, onde  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ , e  $R^k$  são como definidos para a Fórmula **I**.

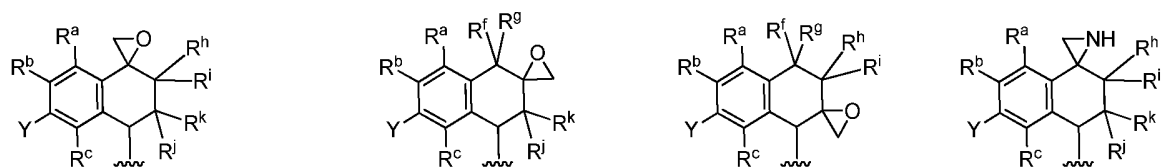
Exemplos de tais sistemas de Anel incluem as estruturas:



onde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  e  $Y$  são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1, onde B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ , D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , e é uma ligação ou  $CR^hR^i$ , e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém 5-6 átomos.

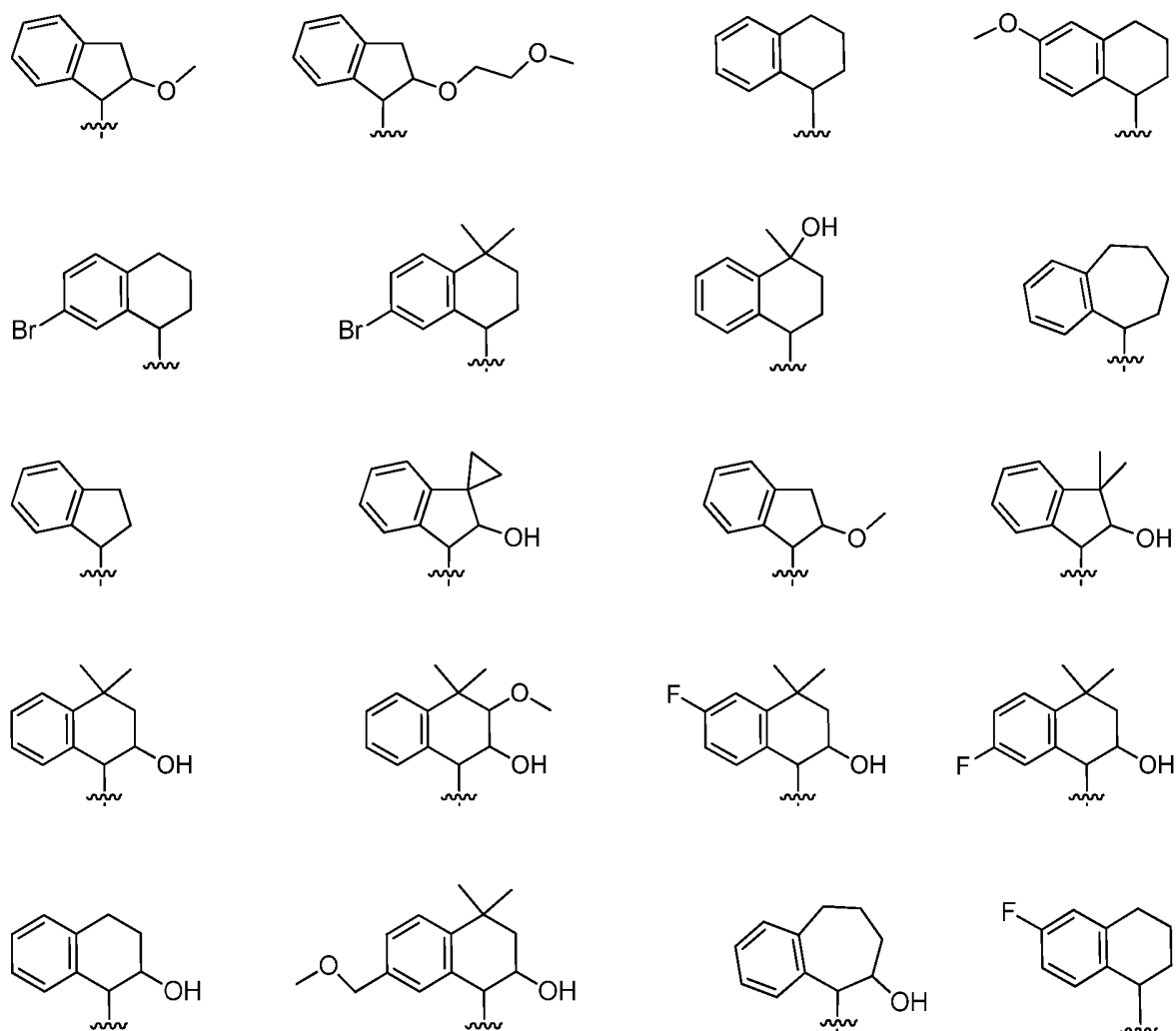
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 inclui, entre outras, as seguintes estruturas:



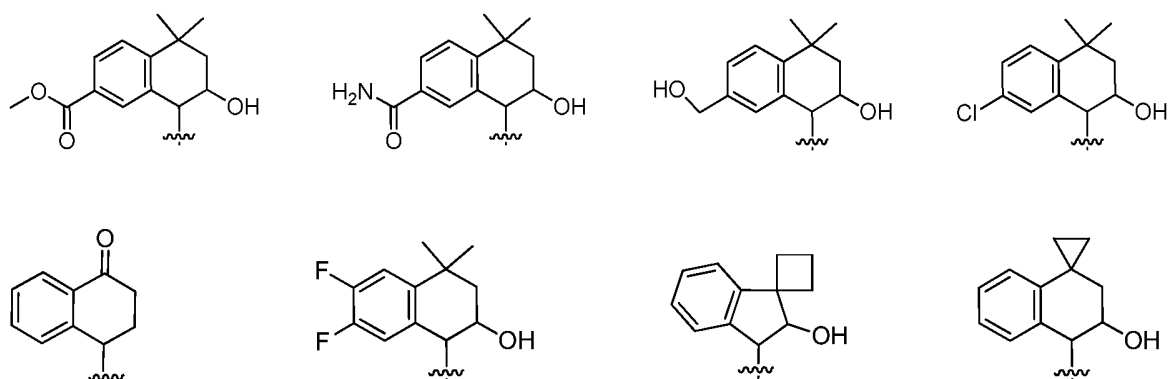


onde R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> e Y são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização das estruturas acima, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> e Y são como definidos para a Fórmula **1-2**. Em uma forma de realização das estruturas acima, e R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup> e Y são como definidos para a Fórmula **1-2**.

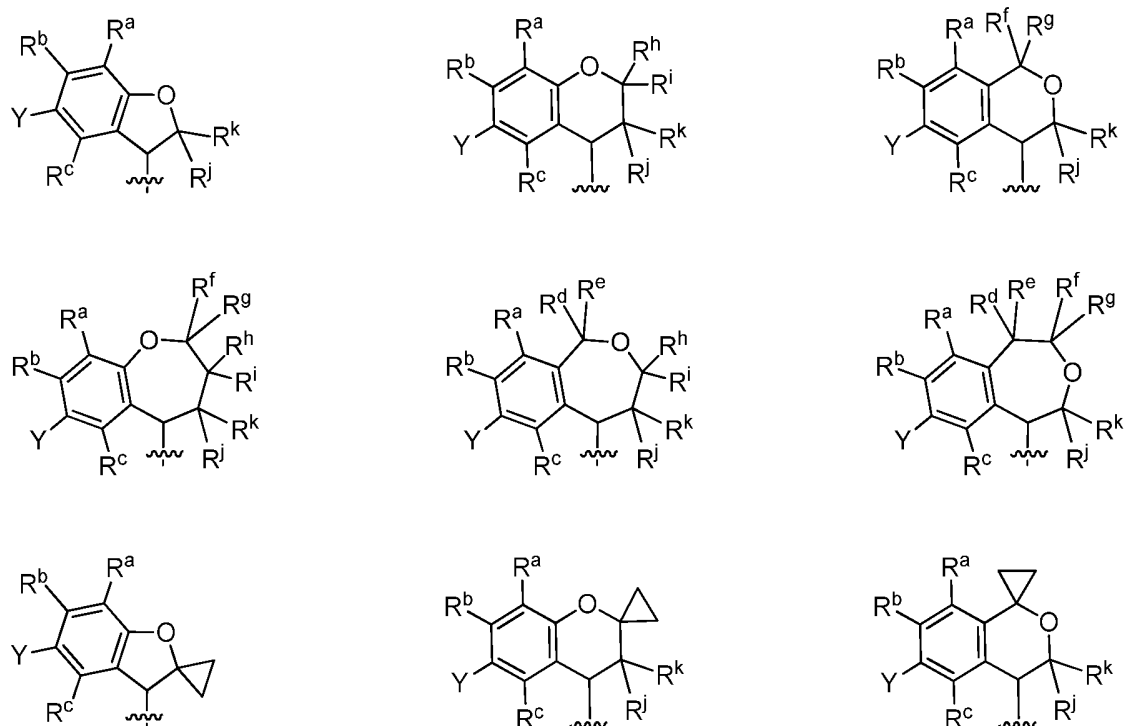
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 é selecionado das estruturas:

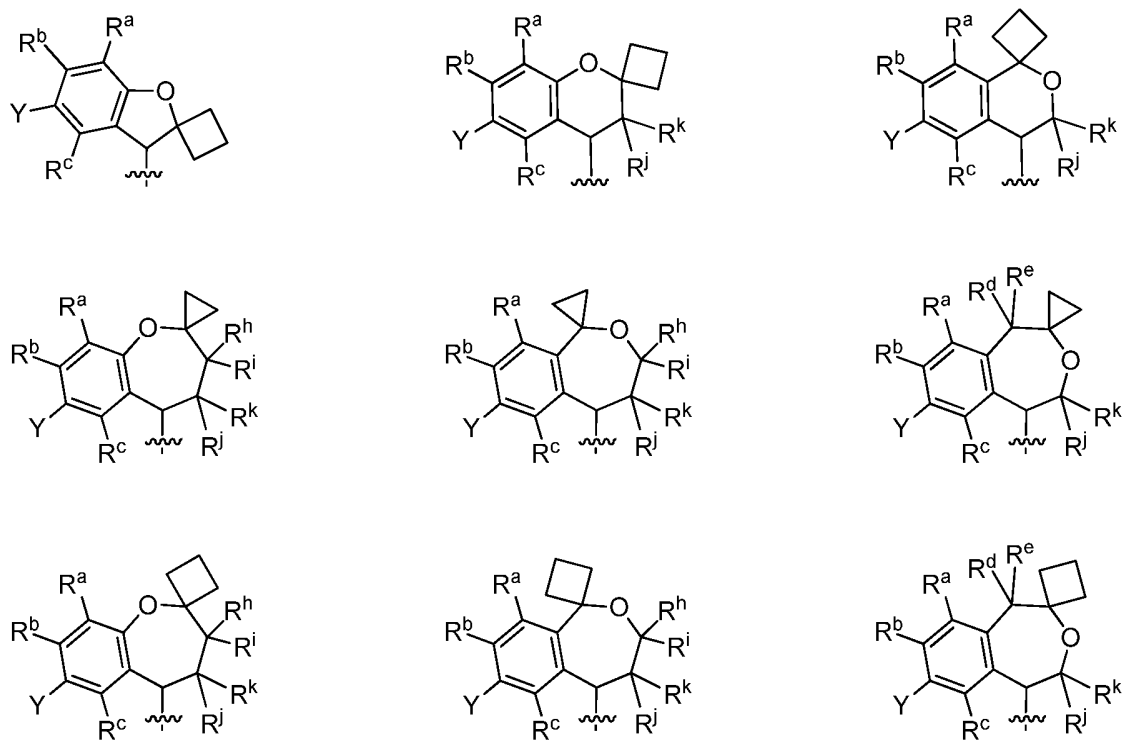






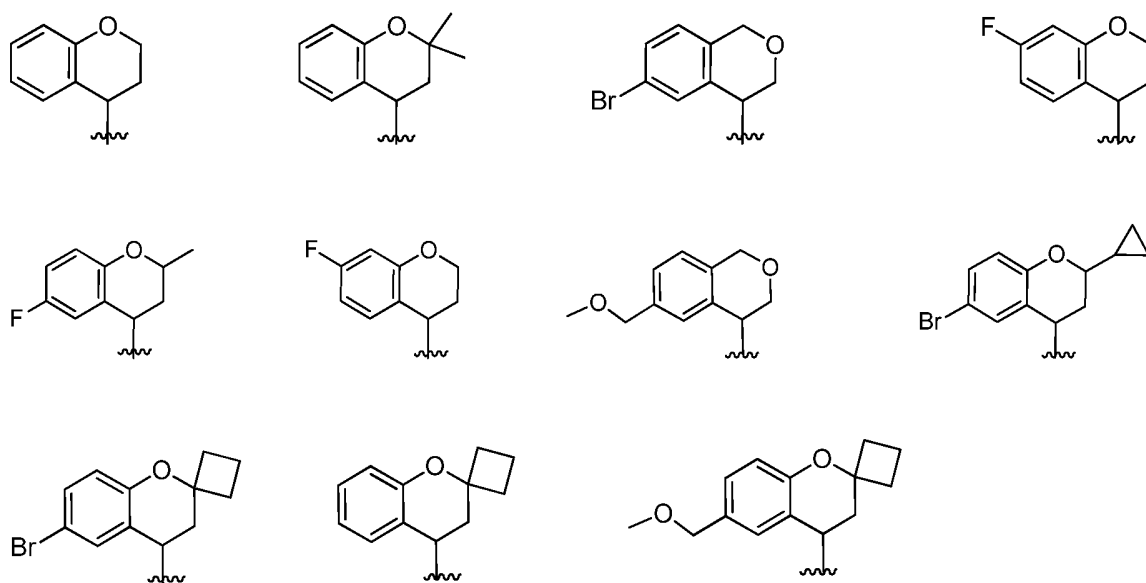
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é A-1, em que B é O, uma ligação ou  $\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}}$ ; D é O, uma ligação ou  $\text{CR}^{\text{f}}\text{R}^{\text{g}}$ ; e é O, uma ligação ou  $\text{CR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{i}}$ ; e F é  $\text{CR}^{\text{j}}\text{R}^{\text{k}}$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos e contém um átomo de oxigênio, onde  $\text{R}^{\text{d}}$ ,  $\text{R}^{\text{e}}$ ,  $\text{R}^{\text{f}}$ ,  $\text{R}^{\text{g}}$ ,  $\text{R}^{\text{h}}$ ,  $\text{R}^{\text{i}}$ ,  $\text{R}^{\text{j}}$ , e  $\text{R}^{\text{k}}$  são como definidos para a Fórmula **I**. Exemplos de ditos sistemas em anel incluem, entre outros, as seguintes estruturas:





onde  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  e  $Y$  são como definidos para a Fórmula **I**.

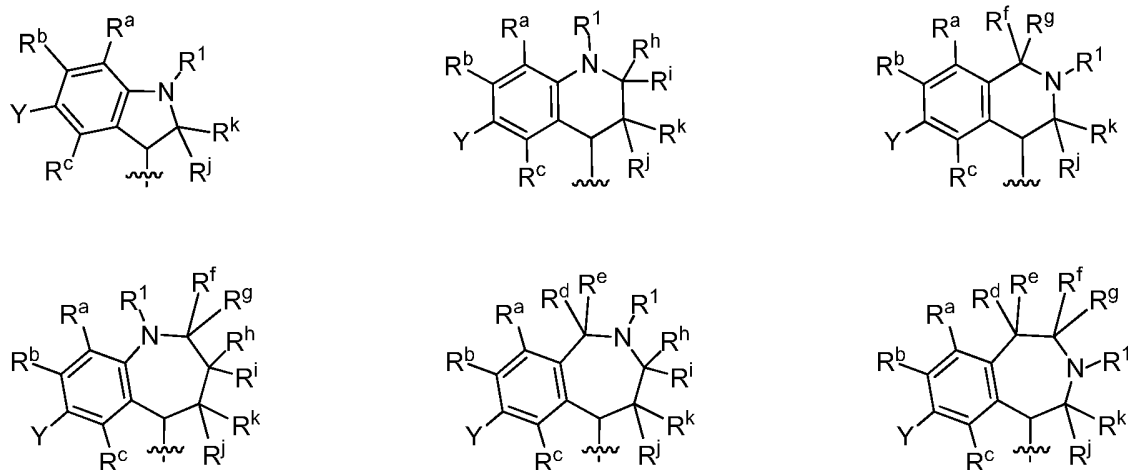
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 é selecionado das estruturas:



Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1, em que B é  $NR^1$ , uma ligação ou  $CR^dR^e$ ; D é  $NR^1$ , uma ligação

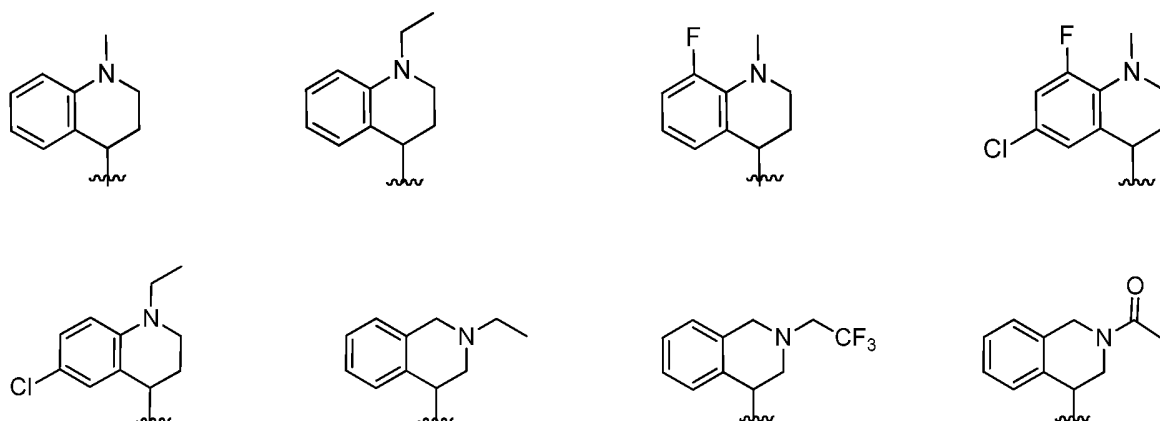
ou  $CR^fR^g$ ; E é  $NR^1$ , uma ligação ou  $CR^hR^i$ ; e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos e contém um átomo de nitrogênio, onde  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ , e  $R^k$  são como definidos para a Fórmula **I**.

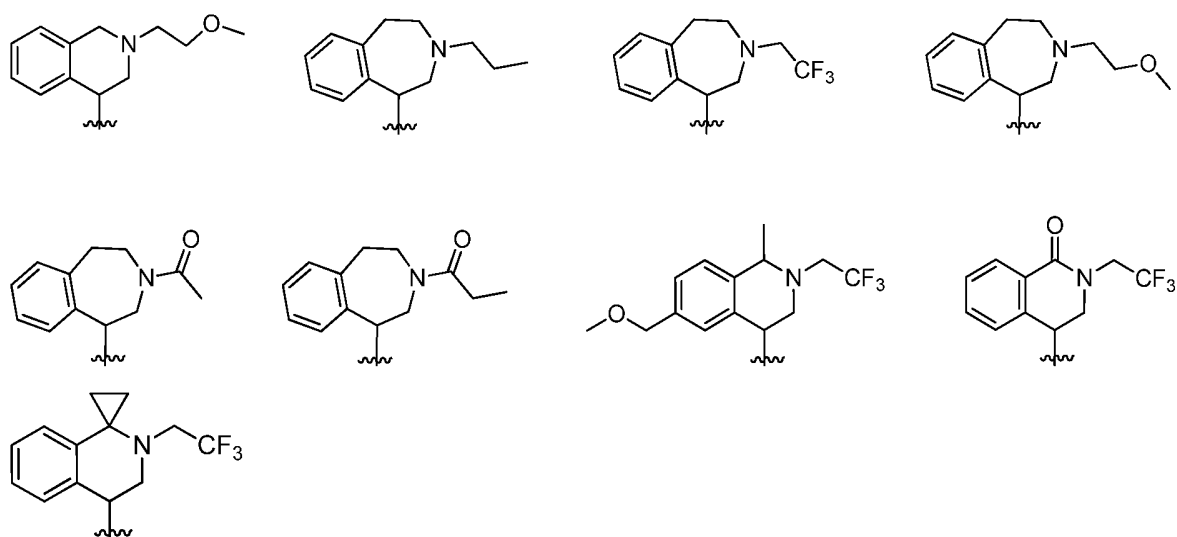
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 inclui, entre outras, as seguintes estruturas:



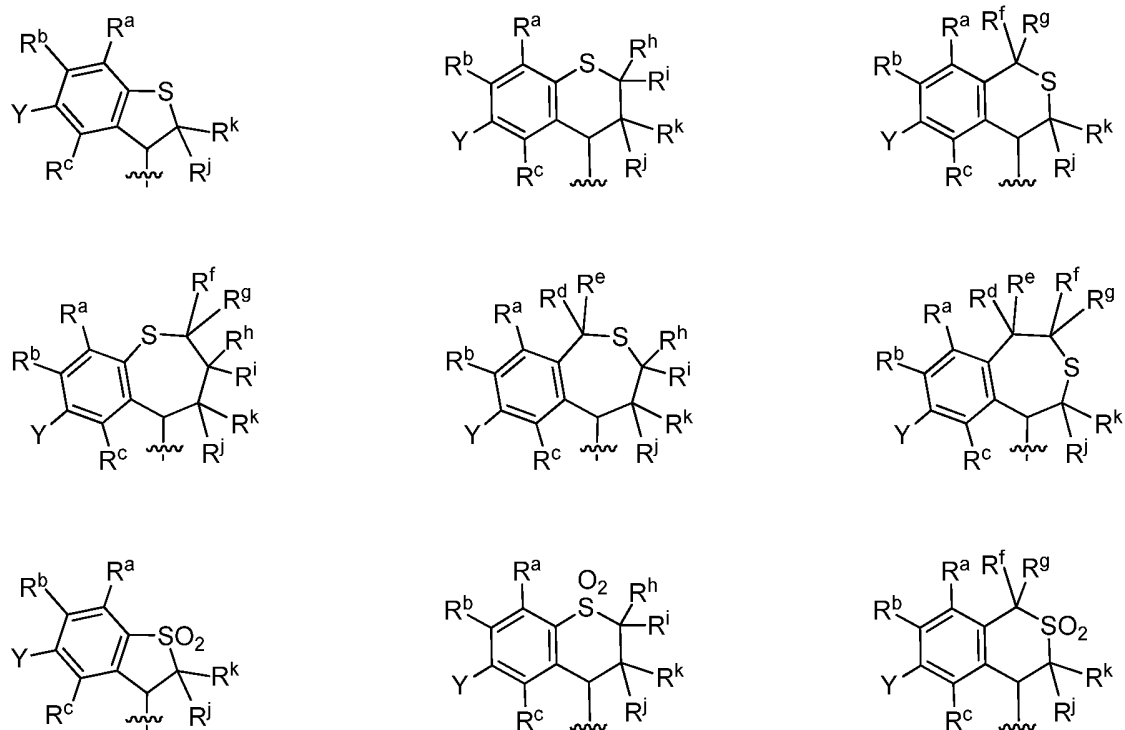
e semelhantes, onde  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  e Y são como definidos para a Fórmula **I**.

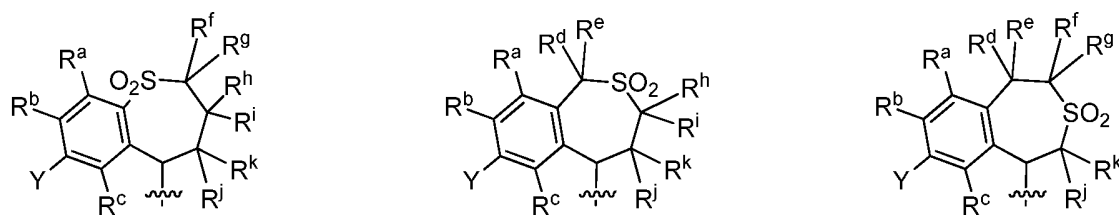
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 é selecionado das estruturas:





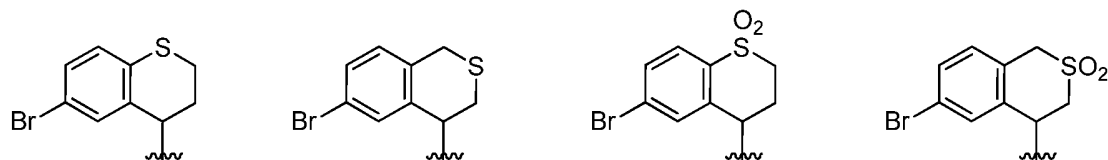
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por fórmula A-1 inclui, entre outras, as seguintes estruturas:





e semelhantes, onde  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  e Y são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-1 é selecionado das estruturas:



Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1, em que B é  $NR^1$  ou O; D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ ; e é uma ligação ou  $CR^hR^i$ ; e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos, onde  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ , e  $R^k$  são como definidos para a Fórmula **I**.

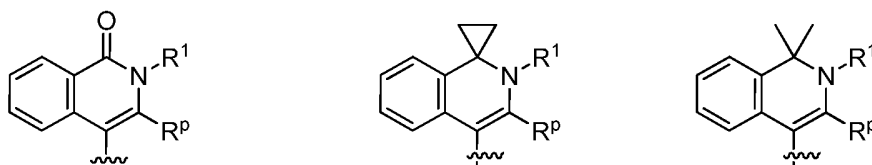
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-1, em que B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ ; D é  $NR^1$  ou O; e é uma ligação ou  $CR^hR^i$ ; e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos, onde  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ , e  $R^k$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-2, onde G é  $CR^mR^n$  e K é  $NR^1$ , e  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^p$  e  $R^1$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-2, onde G é  $\text{CR}^m\text{R}^n$  e K é  $\text{NR}^1$ ;  $\text{R}^m$  é H, (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ciclopropil ou ciclobutil;  $\text{R}^n$  é H ou (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros]; e  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^p$  são como definidos para a Fórmula **I**.

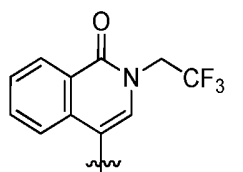
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A é formula A-2, onde G é  $\text{CR}^m\text{R}^n$  e K é  $\text{NR}^1$ ;  $\text{R}^m$  e  $\text{R}^n$  juntos formam um grupo oxo; e  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^p$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-2 é selecionado das estruturas:



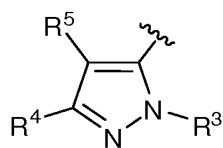
e semelhantes, onde  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^p$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, Anel A quando representado por formula A-2



A referência será agora feita ao Anel C.

Em uma forma de realização, Anel C é formula **C-1**:



**C-1**

onde  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^3$  é metil ou etil.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é hidroxil(1-6C)alquil. Um exemplo de  $R^3$  é 2-hidroxietil.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é  $Ar^2$ , onde  $Ar^2$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização,  $R^3$  quando representado por  $Ar^2$  é fenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 3-clorofenil, 3-cloro-4-fluorfenil ou 3-cloro-2-fluorfenil. Em uma forma de realização,  $R^3$  quando representado por  $Ar^2$  é fenil, 2-fluorfenil, 3-fluorfenil, 4-fluorfenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil ou 4-metilfenil. Em uma forma de realização,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é hetCyc<sup>1</sup>, onde hetCyc<sup>1</sup> é um anel heterocíclico de 5-6 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O. Em uma forma de realização,  $R^3$  é um anel a pirrolidinil, tetrahidrofuranil, imidazolidinil, piperidinil, piperazinil, tetrahidropiranil, ou morfolinil. Em uma forma de realização,  $R^3$  é tetrahydro-2H-piran-4-il.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é (3-7C)cicloalquil. Em uma forma de realização  $R^3$  é ciclohexil.

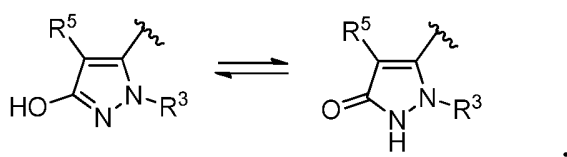
Em uma forma de realização,  $R^3$  é  $\text{hetAr}^2$ , onde  $\text{hetAr}^2$  é anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, O e S e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio. Em uma forma de realização,  $R^3$  é tienil, furil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, piridil, pirimidil, pirazinil, ou piridazinil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio. Em uma forma de realização,  $R^3$  é pirazolil, piridil ou piridazinil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio. Em uma forma de realização,  $R^3$  é pirazolil, piridil ou piridazinil opcionalmente substituído por (1-6C)alquil ou halogénio. Em uma forma de realização,  $R^3$  quando representado por  $\text{hetAr}^2$  é 1-metil-1H-pirazol-4-il, pirid-2-il, pirid-3-il, pirid-4-il, piridazinil ou 3-cloropirid-5-il.

Em uma forma de realização,  $R^3$  é selecionado de  $\text{Ar}^2$  e  $\text{hetAr}^2$ .

Em uma forma de realização,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ . Em uma forma de realização,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é OH. Exemplos de um Anel C-1 quando  $R^4$  é OH incluem as seguintes estruturas tautoméricas:





Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metil, etil, isopropil ou tert-butil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluor(2-6C)alquil ou pentafluor(2-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é fluormetil, 2-fluoretil, difluormetil e 2,2-difluoretil, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, 3,3,3-trifluorpropil, 2,2,3,3-tetrafluorpropil ou 2,2,3,3,3-pentafluorpropil

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é trifluor(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é CF<sub>3</sub>.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é ciano(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é cianometil ou 2-cianopropan-2-il.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hidroxil(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 2-hidroxil-2-metilpropil ou 1-hidroxil-2-metilpropan-2-il.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é dihidroxil(2-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 2,3-dihidroxipropil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-3C alcóxi)(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metoximetil, 2-metoxietil ou 3-metoxipropil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é amino(1-6C)alquil. Em uma

forma de realização,  $R^4$  é aminometil, 2-aminoetil ou 3-aminopropil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é aminocarbonil(1-6C)alquil.  
Em uma forma de realização,  $R^4$  é aminocarbonilmetil e 2-(aminocarbonil)etil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$  ou  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ .

Em uma forma de realização,  $R^4$  é hidroxycarbonil(1-6C)alquil.  
Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{HOC}(=\text{O})\text{CH}_2-$  e  $\text{HOC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{hetAr}^3(1-6\text{C})\text{alquil}$ , onde  $\text{hetAr}^3$  é um anel heteroaril de 5 membros tendo 1-3 átomos no anel independentemente selecionados de N, S e O e opcionalmente substituído por (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $\text{hetAr}^3$  é um anel tienil, furil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil ou oxadiazolil opcionalmente substituído por (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetAr}^3(1-6\text{C})\text{alquil}$  é (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil ou (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{Ar}^3(1-6\text{C})\text{alquil}$ , onde fenil opcionalmente substituído por (1-4C)alcoxi ou hidroxil(1-4C)alquil. Em uma forma de realização,  $\text{Ar}^3(1-6\text{C})\text{alquil}$  é benzil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi. Exemplos incluem metoxi e etoxi.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é monofluor(1-6C)alcoxi, difluor(1-6C)alcoxi, trifluor(1-6C)alcoxi, tetrafluor(2-6C)alcoxi ou pentafluor(2-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é fluormetoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi ou 2,2-difluoretoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é 2-fluoretoxi.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é ciano(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é cianometoxi ou 2-cianoetoxi.

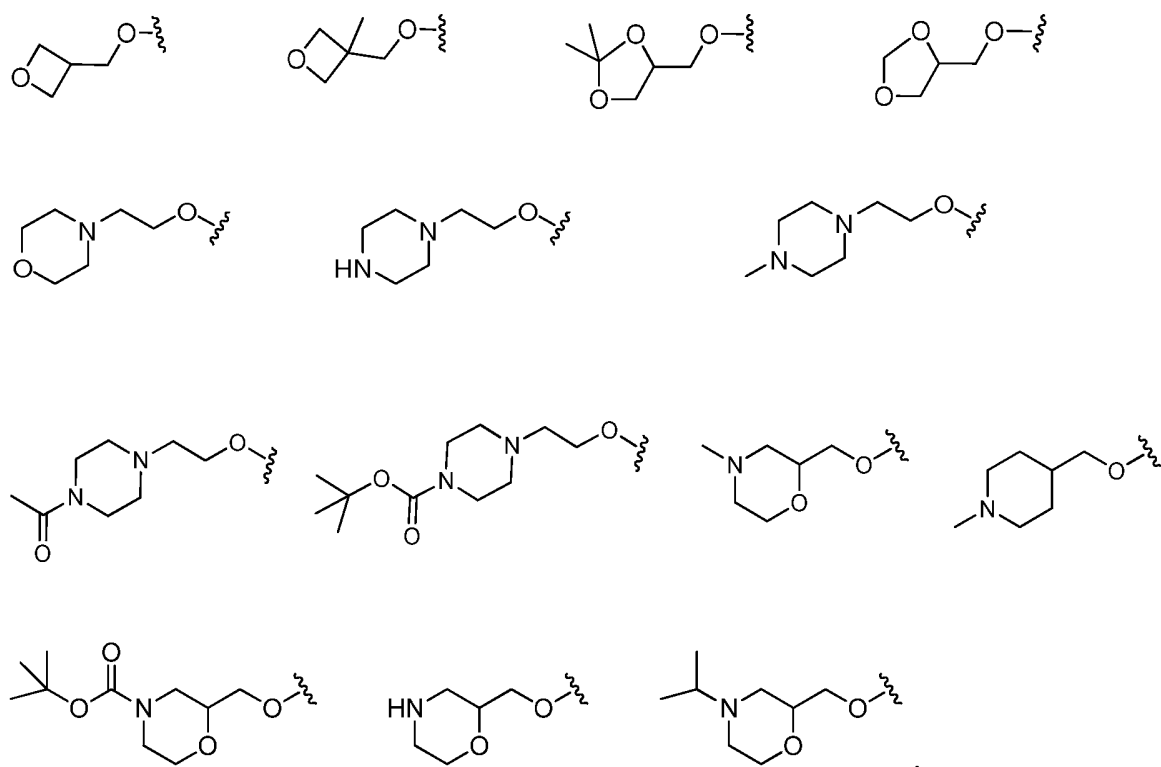
Em uma forma de realização,  $R^4$  é hidroxil(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é 2-hidroxil-2-metilpropoxi, 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 2-hidroxil-2-metilpropoxi ou 2-hidroxibutoxi.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é dihidroxil(2-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é 2,3-dihidroxipropoxi ou 3-hidroxil-2-(hidroximetil)propoxi.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é amino(2-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $H_2NCH_2CH_2O-$  ou  $(CH_3)_3NCH_2CH_2O-$ .

Em uma forma de realização,  $R^4$  é hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxi, onde hetCyc<sup>2</sup> é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O, em que hetCyc<sup>2</sup> é opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil, e (1-6C)acil. Em uma forma de realização, hetCyc<sup>2</sup> é oxetainil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, azetidil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, ou 1,3-dioxolanil opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de

realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetCyc}^2(1-6\text{C})$ alcoxi é oxetan-2-ilmetoxi, 2-(oxetan-2-il)propoxi, (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, (1,3-dioxolan-4-il)metoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-morfolinometoxi, piperaziniletioxi, piperidiniletioxi ou piperidinilmetoxi opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de realização,  $R^4$  é representado pelas estruturas:

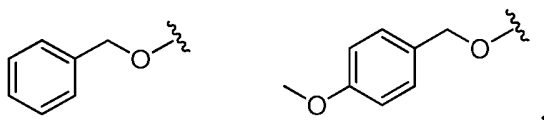


Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{hetAr}^3(1-6\text{C})$ alcoxi, onde  $\text{hetAr}^3$  é um anel heteroaril de 5 membros tendo 1-3 átomos no anel independentemente selecionados de N, S e O e opcionalmente substituído por (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $\text{hetAr}^3$  é um anel tienil, furil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil ou oxadiazolil opcionalmente substituído por (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $\text{hetAr}^3$  é triazolil ou oxadiazolil Anel opcionalmente

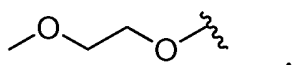
substituído por um grupo (1-6C)alquil como um grupo metil. Em uma forma de realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetAr}^3(1-6\text{C})\text{alcoxi}$  é (1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi ou (5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi, que pode ser representado pelas estruturas:



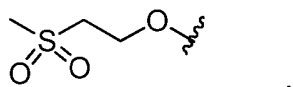
Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{Ar}^3(1-6\text{C})\text{alcoxi}$ , onde  $\text{Ar}^3$  é fenil opcionalmente substituído por (1-4C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é fenilmetoxi ou (4-metoxifenil)metoxi tendo as estruturas:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é (2-metoxi)etoxi tendo a estrutura:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é (1-3Calquilsulfonil)(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é (2-metilsulfonil)etoxi tendo a estrutura:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é (3-6C)cicloalquil opcionalmente substituído por F, OH, (1-6C alquil), (1-

6C)alcoxi ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Exemplos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, 2-hidroxiciclobutil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é ciclopropil ou 2-hidroxiciclobutil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é ciclopropil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>4</sup>, onde hetAr<sup>4</sup> é um anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, S e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogênio, CN, hidroxil(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, fluor(1-6C)alquil, (3-6C)cicloalquil, (3-6C cicloalquil)CH<sub>2</sub>-, (3-6C cicloalquil)C(=O)-, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonil, NH<sub>2</sub>, (1-6C alquil)amino, di(1-6C alquil)amino, (1-3C trifluoralcoxi), fluor(1-6C alquil)amino, difluor(1-6C alquil)amino, trifluor(1-6C alquil)amino, e (3-4C cicloalquil)amino.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>4</sup> onde hetAr<sup>4</sup> é piridil, pirimidinil, piridazinil, pirazolil, imidazolil, tienil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil, tiazolil, oxazolil, 1,3,4-oxadiazolil, ou 1,2,4-oxadiazolil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogênio, CN, hidroxil(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, fluor(1-6C)alquil, (3-6C)cicloalquil, (3-6C cicloalquil)CH<sub>2</sub>-, (3-6C cicloalquil)C(=O)-, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonil, NH<sub>2</sub>, (1-6C alquil)amino, di(1-6C alquil)amino, (1-3C trifluoralcoxi), fluor(1-6C alquil)amino, difluor(1-6C alquil)amino, trifluor(1-6C alquil)amino, e (3-4C cicloalquil)amino.

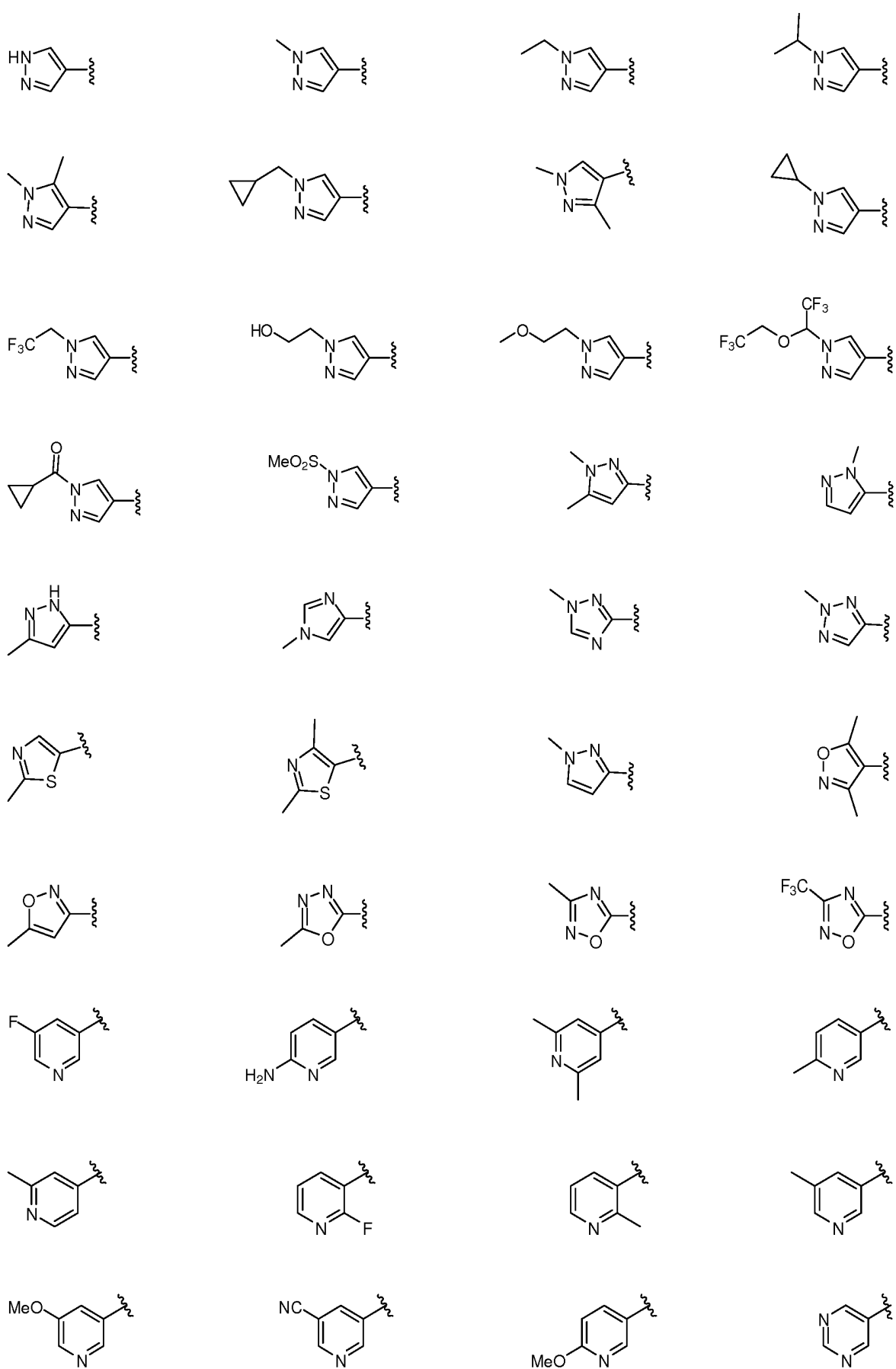
Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>4</sup> onde hetAr<sup>4</sup> é piridil,

pirimidinil piridazinil, pirazolil, imidazolil, tienil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil, tiazolil, oxazolil, 1,3,4-oxadiazolil, ou 1,2,4-oxadiazolil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, (3-6C)cicloalquil, (3-6C cicloalquil)CH<sub>2</sub>-, (3-6C cicloalquil)C(=O)-, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonil, NH<sub>2</sub>, (1-6C alquil)amino, di(1-6C alquil)amino, (1-3C trifluoralcoxi)(1-3C)trifluoralquil e ciclopropilNH-.

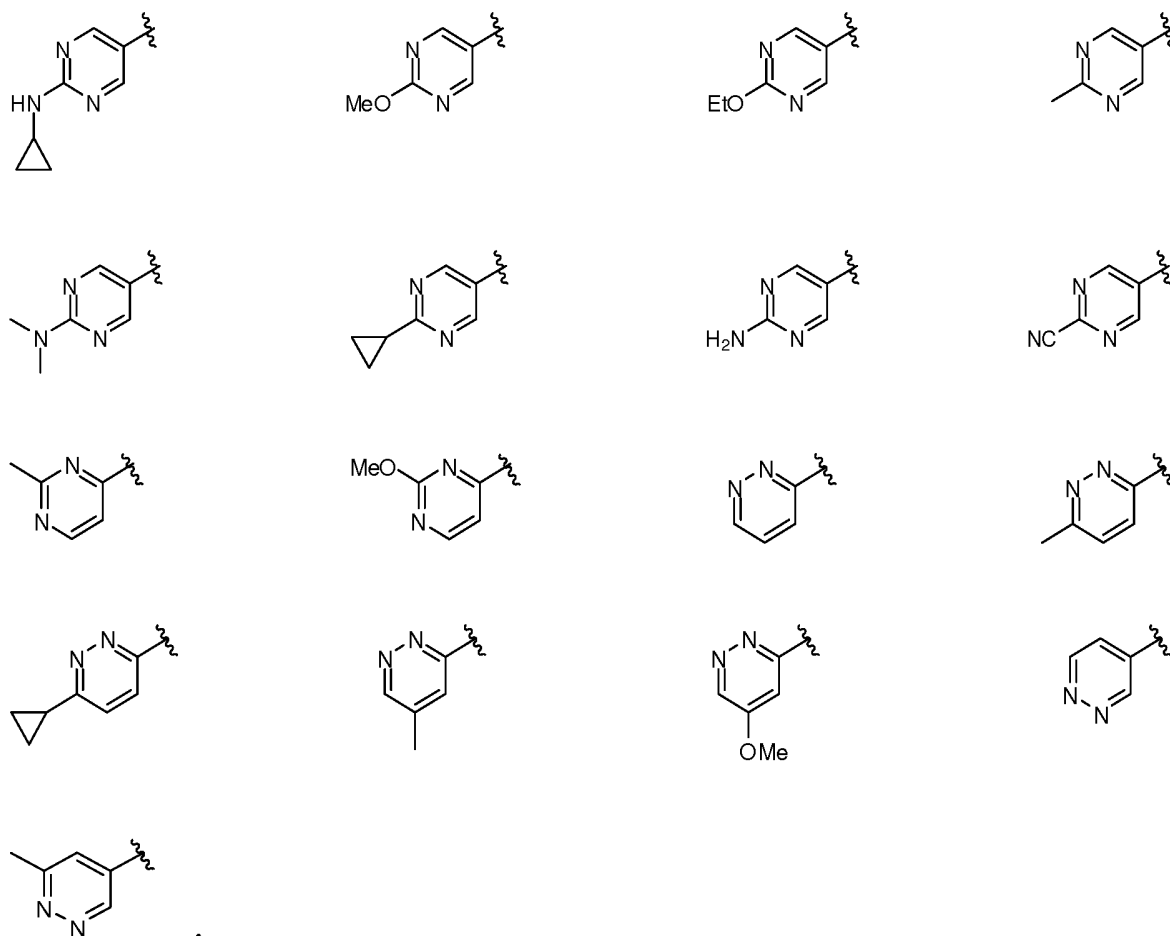
Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>4</sup>, onde hetAr<sup>4</sup> é piridil, pirimidinil piridazinil, pirazolil, imidazolil, tionil, 1,2,4-triazolil, 1,2,3-triazolil, tiazolil, oxazolil, 1,3,4-oxadiazolil, ou 1,2,4-oxadiazolil opcionalmente substituído por 1-3 substituintes independentemente selecionados de fluor, metil, etil, isopropil, ciclopropilmetil, ciclopropil, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, metoxi, etoxi, CN, H<sub>2</sub>N-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, 2-hidroxietil, 2-metoxietil, 1-(2,2,2-trifluoretoxi)-2,2,2-trifluoretil, ciclopropilcarbonil, metilsulfonil e ciclopropilNH-.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>4</sup>, onde hetAr<sup>4</sup> é piridil, pirimidinil ou piridazinil opcionalmente substituído por 1-3 substituintes independentemente selecionados de fluor, metil, etil, isopropil, ciclopropilmetil, ciclopropil, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, metoxi, etoxi, CN, H<sub>2</sub>N-, CH<sub>3</sub>NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-, e ciclopropilNH-.

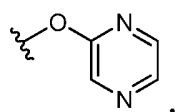
Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> quando representado por hetAr<sup>4</sup> é selecionado das estruturas:





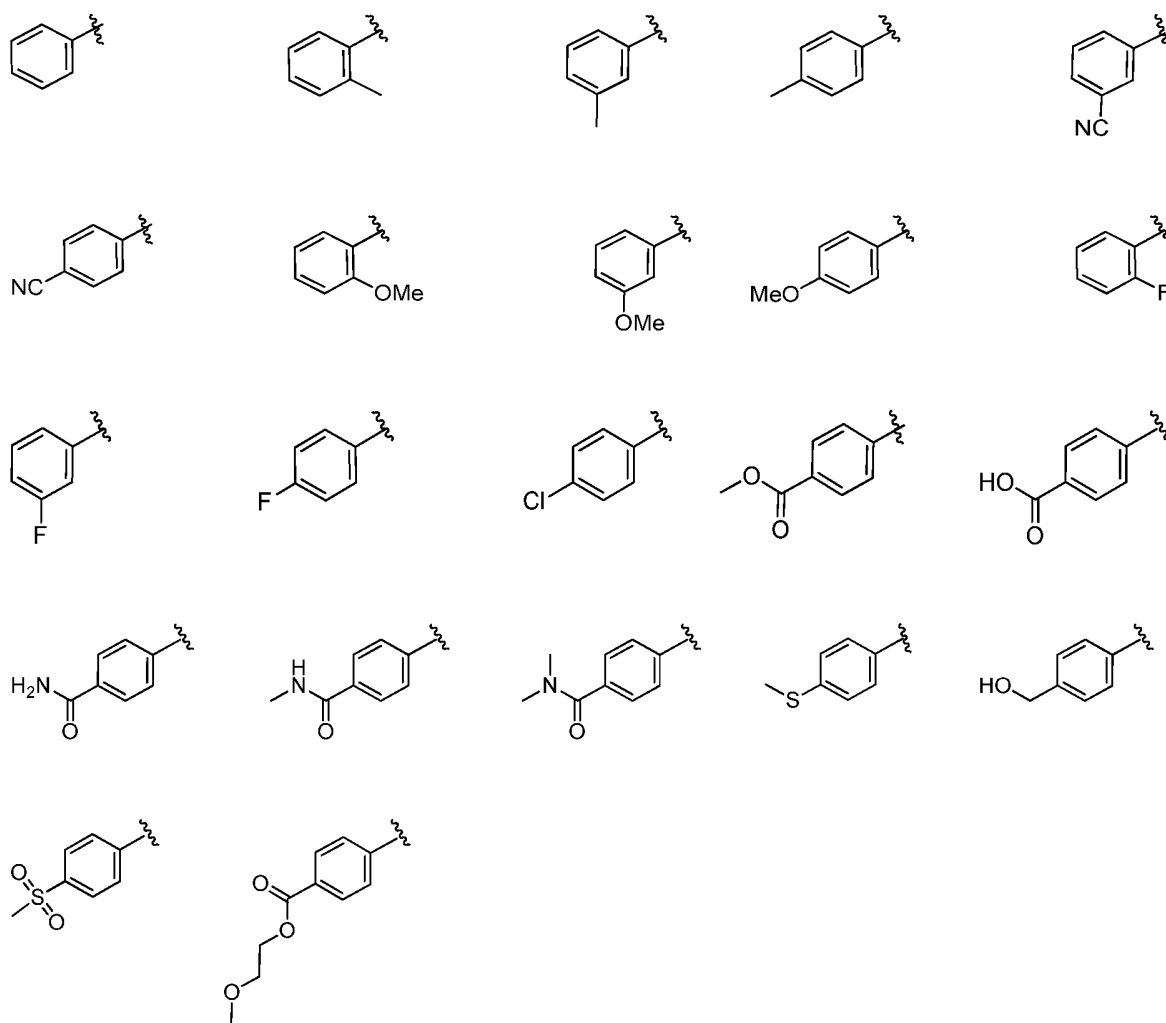


Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{hetAr}^4\text{-O-}$ . Em uma forma de realização,  $R^4$  é a estrutura:



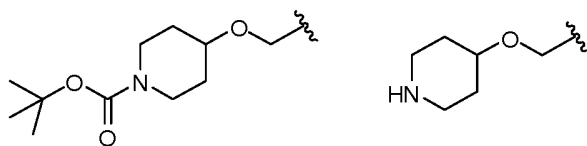
Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{Ar}^4$ , onde  $\text{Ar}^4$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogênio, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O-}$ , (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquil)OC(=O)-, aminocarbonil, (1-6C)alquiltio, hidroxil(1-6C)alquil, (1-6C)alquil)SO<sub>2</sub>-, HOC(=O)- e (1-3C)alcoxi(1-3C)alquil)OC(=O)-. Em uma forma de realização,  $\text{Ar}^4$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente

selecionados de metil, F, Cl, CN, metoxi,  $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-$ , aminocarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil, metiltio,  $\text{CH}_3\text{SO}_2-$ ,  $\text{HOC}(=\text{O})-$  e  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ . Em uma forma de realização,  $\text{Ar}^4$  é fenil opcionalmente substituído por uma ou duas de ditos substituintes. Em uma forma de realização,  $\text{Ar}^4$  é selecionado das estruturas:



Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é  $\text{hetCyc}^2(\text{O})\text{CH}_2$ , onde  $\text{hetCyc}^2$  é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O, em que  $\text{hetCyc}^2$  é opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil, e (1-6C)acil. Exemplos de  $\text{hetCyc}^2$  incluem oxetainil, tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil,

azetidínil, pirrolidínínil, piperidínínil, piperazínínil, morfolínínil, e anéis 1,3-dioxolanínil opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquíil, (1-4C alcóxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetCyc}^2(\text{O})\text{CH}_2$ , é selecionado das estruturas:



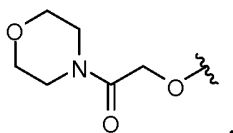
Em uma forma de realização,  $R^4$  é (1-4C alcóxicarbonil)(1-6C)alcóxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é metóxicarbonil(1-6C)alcóxi ou etilcarbonil(1-6C)alcóxi. Um exemplo particular é etóxicarbonilmetóxi.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é hidroxicarbonil(1-6C)alcóxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é hidroxicarbonilmetóxi.

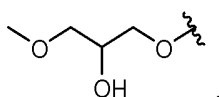
Em uma forma de realização,  $R^4$  é aminocarbonil(1-6C)alcóxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})(1-6\text{C})\text{alcóxi}$ ,  $(1-6\text{C})\text{alquíil})\text{NHC}(=\text{O})(1-6\text{C})\text{alcóxi}$ , ou  $\text{di}(1-6\text{C})\text{alquíil})\text{NC}(=\text{O})(1-6\text{C})\text{alcóxi}$ . Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , ou  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ .

Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})(1-6\text{C})\text{alcóxi}$ , onde  $\text{hetCyc}^2$  é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquíil, (1-4C alcóxi)carbonil, e (1-6C)acil. Em uma forma de realização,  $\text{hetCyc}^2$  é oxetainínil, tetrahidrofuranínil, tetrahidropiranínil, azetidínínil, pirrolidínínil, piperidínínil, piperazínínil, morfolínínil, ou 1,3-dioxolanínil opcionalmente substituído por

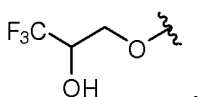
1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de realização, hetCyc<sup>2</sup> é morfolinil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> quando representado por hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi é a estrutura:



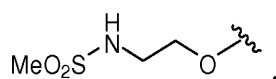
Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hidroxi(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 2-hidroxi-3-metoxipropoxi, tendo a estrutura:



Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hidroxitrifluor(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 3,3,3-difluor-2-hidroxipropoxi tendo a estrutura:

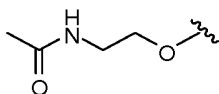


Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metanosulfonamido(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 2-metanosulfonamidoetoxi tendo a estrutura:

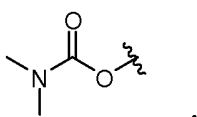


Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-3C)alquilamido(1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 2-

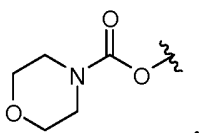
(metilamido)etoxi tendo a estrutura:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é di(1-3C alquil)aminocarboxi. Em uma forma de realização,  $R^4$  é dimetilaminocarboxi tendo a estrutura:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é  $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ , onde  $\text{hetCyc}^2$  é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de realização,  $\text{hetCyc}^2$  é oxetainil, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, azetidínil, pirrolidínil, piperidínil, piperazínil, morfolínil, ou 1,3-dioxolanil opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alcoxi)carbonil e (1-6C)acil. Em uma forma de realização,  $\text{hetCyc}^2$  é morfolínil. Em uma forma de realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetCyc}^2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$  é a estrutura:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é hidroxidifluor(1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^4$  é 2,2-difluoro-2-hidroxietil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-4C alquilcarboxi)(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metilcarboxi(1-6C)alquil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é 2-(metilcarboxi)etil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-6C)alcoxycarbonil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metoxycarbonil ou etoxycarbonil.

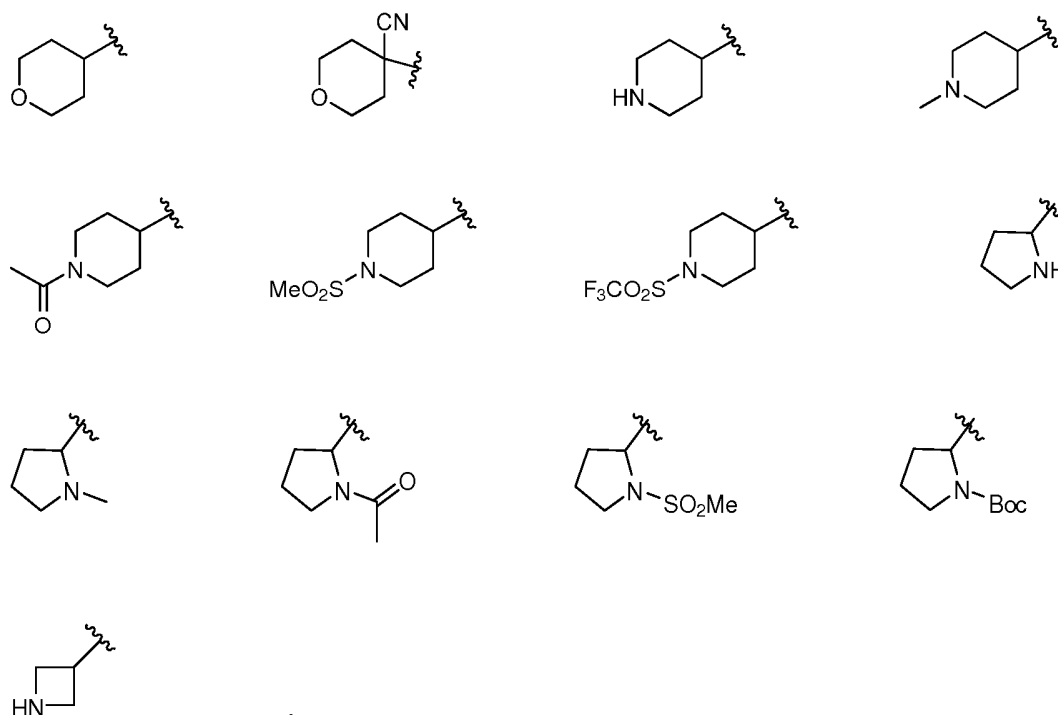
Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hidroxycarbonil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é aminocarbonil, ou seja, um radical RR'NCO- onde R e R' são independentemente hidrogénio ou (1-6C)alquil como definido aqui. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é aminocarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil, etilcarbonil ou isopropilaminocarbonil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é (1-3C alcoxi)aminocarbonil. Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é metoxiaminocarbonil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> é hetCyc<sup>3</sup>, onde é heterociclo de 4-7 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, CN, CF<sub>3</sub>, (1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)acil-, (1-6C)alquilsulfonil, trifluormetilsulfonil e (1-4C alcoxi)carbonil. Em uma forma de realização, hetCyc<sup>3</sup> é tetrahidropiranyl, piperidinil, pirrolidinil ou azetidínil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, CN, (1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)acil-, (1-6C)alquilsulfonil,

trifluormetilsulfonil e (1-4C alcoxi)carbonil. Em uma forma de realização,  $\text{hetCyc}^3$  é opcionalmente substituído por um ou dois de ditos substituintes. Em uma forma de realização,  $\text{hetCyc}^3$  é tetrahidropiranyl, piperidinil, pirrolidinil ou azetidínil opcionalmente substituído por CN, Me,  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ ,  $\text{MeSO}_2-$ , ou  $\text{CF}_3\text{SO}_2-$ . Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  quando representado por  $\text{hetCyc}^3$  é selecionado das estruturas:

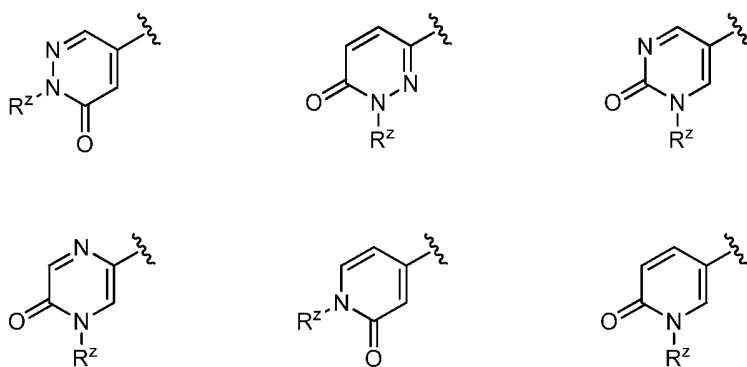


Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é halogênio. Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é Br.

Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é CN.

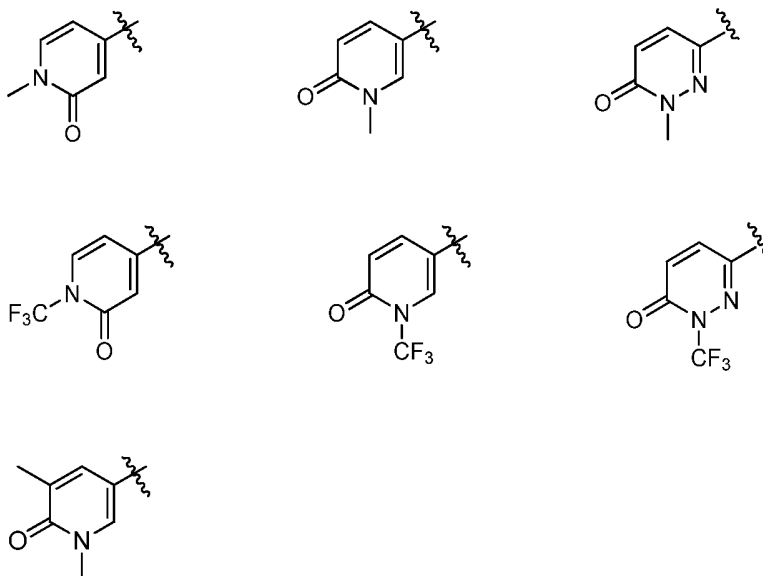
Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é trifluormetilsulfonil.

Em uma forma de realização,  $\text{R}^4$  é  $\text{hetAr}^5$ , onde  $\text{hetAr}^5$  é um grupo selecionado das estruturas:



onde  $R^z$  é (3-4C)cicloalquil ou (1-3C)alquil (opcionalmente substituído por 1-3 fluoros), em que cada um de ditos grupos  $\text{hetAr}^5$  é opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F e (1-3C)alquil opcionalmente substituído por 1-3 fluoros.

Em uma forma de realização,  $R^4$  quando representado por  $\text{hetAr}^5$  é selecionado das estruturas:



Em uma forma de realização,  $R^4$  é N-(1-3C alquil)oxadiazolonil. Em uma forma de realização,  $R^4$  é representado pelas estruturas:



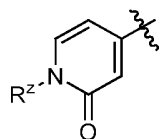


Em uma forma de realização,  $R^4$  é selecionado de H, (1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, (1-3C alcoxil)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxil, monofluor(1-6C)alcoxil, ciano(1-6C)alcoxil, hidroxil(1-6C)alcoxil, dihidroxil(2-6C)alcoxil, hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxil, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alcoxil, (1-4C alcoxil)(1-6C)alcoxil, (1-3C alquilsulfonil)(1-6C)alcoxil, (3-6C)cicloalquil, hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup>, e hetAr<sup>5</sup>.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é hetAr<sup>4</sup>, Ar<sup>4</sup>, ou hetAr<sup>5</sup>.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é hetAr<sup>4</sup> ou hetAr<sup>5</sup>.

Em uma forma de realização,  $R^4$  é pirazolil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, ou um grupo hetAr<sup>5</sup> tendo a estrutura:



onde  $R^z$  é (3-4C)cicloalquil ou (1-3C)alquil (opcionalmente substituído por 1-3 fluoros), em que dito grupo hetAr<sup>5</sup> é opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F e (1-3C)alquil opcionalmente substituído por 1-3 fluoros.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é (1-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é metil, etil, propil, isopropil ou butil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluro(2-6C)alquil ou pentafluro(2-6C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é fluormetil, 2-fluoretil, difluormetil, 2,2-difluoretil, 1,3-difluorprop-2-il, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, 3,3,3-trifluorpropil, 1,1,2,2-tetrafluorpropane ou 2,2,3,3,3-pentafluorpropil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é halogénio. Em uma forma de realização,  $R^5$  é F. Em uma forma de realização,  $R^5$  é Cl. Em uma forma de realização,  $R^5$  é Br.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é CN.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é (1-4C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^5$  é metoxi ou etoxi.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é hidroxil(1-4C)alquil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é hidroximetil ou 3-hidroxipropil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é (1-4C alquil)OC(=O)-. Em uma forma de realização,  $R^5$  é  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ .

Em uma forma de realização,  $R^5$  é (1-6C)alquiltio. Em uma forma de realização,  $R^5$  é metiltio ( $\text{MeS}-$ ).

Em uma forma de realização,  $R^5$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e (1-6C)alcoxi. Em uma forma de realização,  $R^5$  é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F, Cl, metil, etil, metoxi e etoxi. Em uma forma de realização,  $R^5$  é fenil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é (3-4C)cicloalquil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é ciclopropil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é ciclobutil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é amino. Em uma forma de realização,  $R^5$  é  $NH_2$ .

Em uma forma de realização,  $R^5$  é aminocarbonil. Em uma forma de realização,  $R^5$  é  $H_2NC(=O)-$ .

Em uma forma de realização,  $R^5$  é trifluor(1-3C alquil)amido. Em uma forma de realização,  $R^5$  é  $CF_3C(=O)NH-$ .

Em uma forma de realização,  $R^5$  é halogénio, CN, (1-6C)alquil, (1-4C)alcoxi, hidroxil(1-4C)alquil, ou fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e (1-6C)alcoxi.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é selecionado de halogénio, e (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização,  $R^5$  é selecionado de metil, Cl e Br.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**,  $R^4$  é selecionado de H, (1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, ciano(1-6C)alcoxi, hidroxil(1-6C)alcoxi, (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquil,  $hetAr^4$ ,  $Ar^4$ , e  $hetAr^5$ ; e  $R^5$  é selecionado de halogénio, CN, (1-6C)alquil, (1-4C)alcoxi, hidroxil(1-4C)alquil, (1-6C)alquiltio, e fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e (1-6C)alcoxi.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é selecionado de hetAr<sup>4</sup>, Ar<sup>4</sup>, e hetAr<sup>5</sup>; e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

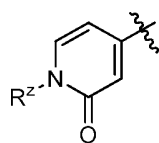
Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é selecionado de hetAr<sup>4</sup> e hetAr<sup>5</sup>; e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é hetAR<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é pirazolil opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil; e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é hetAr<sup>5</sup>; e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I**, R<sup>4</sup> é um grupo hetAr<sup>5</sup> tendo a estrutura:



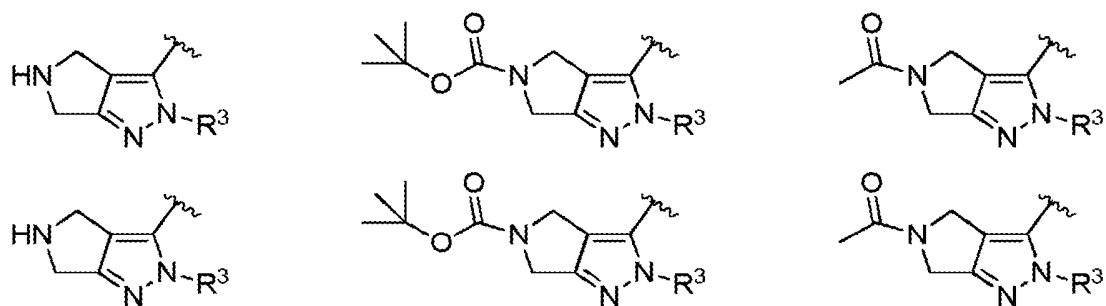
onde R<sup>z</sup> é (3-4C)cicloalquil ou (1-3C)alquil (opcionalmente substituído por 1-3 fluoros), em que dito grupo hetAr<sup>5</sup> é opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F e (1-3C)alquil opcionalmente substituído por 1-3 fluoros; e R<sup>5</sup> é selecionado de (1-6C)alquil.

Em uma forma de realização, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico de 5-6

membros saturado, parcialmente insaturado ou insaturado opcionalmente seleccionado de N, O ou S, em que dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente seleccionados de (1-6C alquil)C(=O)O-, (1-6C)acil, (1-6C)alquil e oxo, e dito átomo de enxofre no anel é opcionalmente oxidado a S(=O) ou SO<sub>2</sub>.

Numa concretização, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico saturado com 5-6 membros tendo um heteroátomo de anel seleccionado de N, O ou S, em que o referido átomo de azoto do anel está opcionalmente substituído com (1-6C alquilo) C (= O) O- ou (1-6C) acilo, e o referido átomo de enxofre do anel é opcionalmente oxidado a S (= O) ou SO<sub>2</sub>.

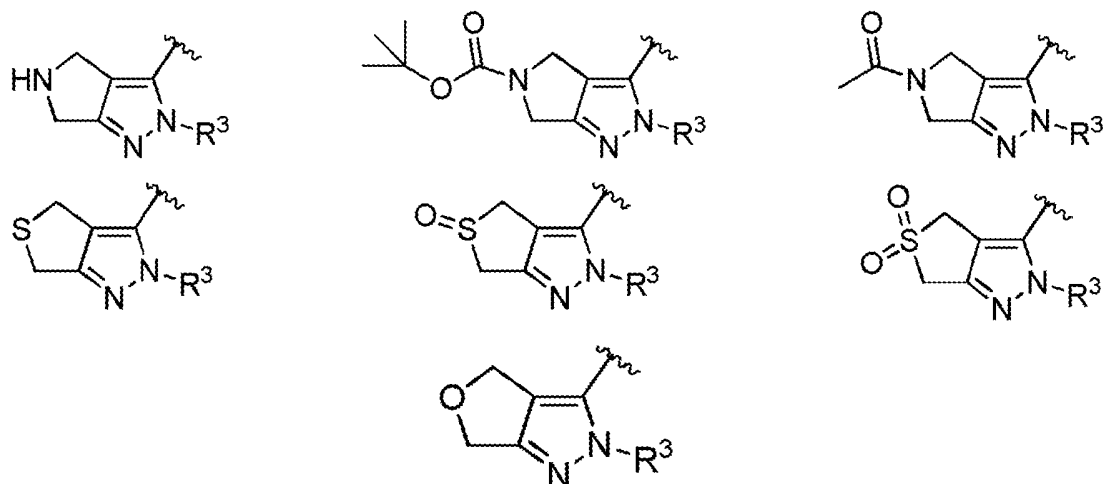
Numa concretização, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico saturado, parcialmente insaturado ou insaturado de 5-6 membros tendo um heteroátomo de anel seleccionado de N, O ou S, em que o referido átomo de N do anel é opcionalmente substituído (Alquilo 1-6C) C (= O) O-, (alquilo 1-6C) C (= O) -, alquilo (1-6C) ou oxo, e o referido átomo S anel é opcionalmente oxidado a S (= O) ou SO<sub>2</sub>. Numa concretização, o Anel C quando R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam um anel heterocíclico saturado de 5-6 membros é seleccionado a partir das estruturas:





onde  $R^3$  é como definido para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização de ditas estruturas,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização,  $R^4$  e  $R^5$  juntos com os átomos aos quais estão ligados formam um anel carbocíclico de 5-6 membros saturado opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil. Em uma forma de realização, Anel C quando  $R^4$  e  $R^5$  juntos com os átomos aos quais estão ligados formam um anel carbocíclico de 5-6 membros saturado é selecionado das estruturas:

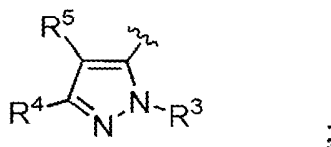


onde  $R^3$  é como definido para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização de ditas estruturas,  $R^3$  é fenil.

Noutra forma de realização do presente invento é proporcionado um composto de acordo com a Fórmula I, que é designado como Fórmula I-a, em que:

X é O

Anel C é C1



**C-1**

R<sup>3</sup> é (1-6C)alquil, hidroxí(1-6C)alquil, Ar<sup>2</sup>, hetCyc<sup>1</sup>, (3-7C)cicloalquil, ou hetAr<sup>2</sup>;

R<sup>4</sup> é H, OH, (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluro(2-6C)alquil, pentafluro(2-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, hidroxí(1-6C)alquil, dihidroxí(2-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, amino(1-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alquil, sulfamido(1-6C)alquil, hidroxicarbonil(1-6C)alquil, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alquil, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, monofluor(1-6C)alcoxi, difluor(1-6C)alcoxi, trifluor(1-6C)alcoxi, tetrafluor(2-6C)alcoxi, pentafluor(2-6C)alcoxi, ciano(1-6C)alcoxi, hidroxí(1-6C)alcoxi, dihidroxí(2-6C)alcoxi, amino(2-6C)alcoxi, hidroxil-carbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxi, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi, (1-3C alquilsulfonil)(1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por F, OH, (1-6C alquil), (1-6C) alcoxi, ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil], hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup>, hetCyc<sup>2</sup>(O)CH<sub>2</sub>-, (1-4C alcoxycarbonil)(1-6C)alcoxi, hidroxicarbonil(1-6C)alcoxi, aminocarbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi, hidroxí(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi, hidroxítrifluor(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilamido(1-6C)alcoxi, di(1-3C alquil)amino-carboxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)O-, hidroxídifluor(1-6C)alquil, (1-4C

alquilcarboxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxicarbonil,  
hidroxilcarbonil, aminocarbonil, (1-3C  
alcoxi)aminocarbonil, hetCyc<sup>3</sup>, halogénio, CN,  
trifluormetilsulfonil, N-(1-3C alquil)oxadiazolonil, ou  
hetAr<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> é (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-  
6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluor(2-6C)alquil,  
pentafluor(2-6C)alquil, halogénio, CN, (1-4C)alcoxi,  
hidroxi(1-4C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-4C)alquil, (1-4C  
alquil)OC(=O)-, ou fenil opcionalmente substituído por um ou  
mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-  
6C)alquil e (1-6C)alcoxi; ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com os átomos aos quais estão ligados formam  
um anel carbocíclico de 5-6 membros saturado, parcialmente  
insaturado ou insaturado opcionalmente substituído por um ou  
mais substituintes independentemente selecionados de (1-  
6C)alquil, ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com os átomos aos quais estão ligados formam  
anel heterocíclico de 5-6 membros saturado, parcialmente  
insaturado ou insaturado tendo um heteroátomo no anel  
selecionado de N, O ou S, em que dito anel heterocíclico é  
opcionalmente substituído por um ou dois substituintes  
independentemente selecionados de (1-6C alquil)C(=O)O-, (1-  
6C)acil, (1-6C)alquil e oxo, e dito átomo de enxofre no anel  
é opcionalmente oxidado a S(=O) ou SO<sub>2</sub>;

e

Anel A, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup>, B, D, E, F, G, K, R<sup>1</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>,  
R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>p</sup>, Ar<sup>2</sup>, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>2</sup>, hetCyc<sup>3</sup>, hetAr<sup>3</sup>,  
Ar<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup> hetAr<sup>5</sup>, e Ar<sup>4</sup> são como definidos para a Fórmula



## I.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $\text{hetAr}^4$ ,  $\text{Ar}^4$  ou  $\text{hetAr}^5$ ; e Anel A, Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^b$ , B, D, E, F, G, K,  $R^p$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^4$ ,  $\text{Ar}^4$ , e  $\text{hetAr}^5$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**, Anel A é fórmula **A-1**; B é uma ligação ou  $\text{CR}^d\text{R}^e$ , D é uma ligação ou  $\text{CR}^f\text{R}^g$ , e é uma ligação ou  $\text{CR}^h\text{R}^i$ , e F é  $\text{CR}^j\text{R}^k$ , em que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém 5-6 átomos, e Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^b$ ,  $R^p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^4$ ,  $\text{Ar}^4$ , e  $\text{hetAr}^5$  são como definidos para a Fórmula **I**.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ ;  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $\text{hetAr}^4$ ,  $\text{Ar}^4$  ou  $\text{hetAr}^5$ ;  $R^5$  é (1-6C)alquil; e Anel A, Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^b$ , B, D, E, F, G, K,  $R^1$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^m$ ,  $R^p$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^4$ ,  $\text{Ar}^4$ , e  $\text{hetAr}^5$  são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ ;  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $\text{hetAr}^4$  ou  $\text{hetAr}^5$ ;  $R^5$  é (1-6C)alquil; e Anel A, Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^b$ , B, D, E, F, G, K,  $R^1$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^m$ ,  $R^p$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^4$ , e  $\text{hetAr}^5$  são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ ;  $R^4$  é (1-6C)alcoxi ou  $\text{hetAr}^5$ ;  $R^5$  é (1-6C)alquil; e Anel A, Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^b$ , B, D, E, F, G, K,  $R^1$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$ ,  $R^m$ ,  $R^m$ ,  $R^p$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^5$  e  $\text{Ar}^4$  são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização,  $R^3$  é fenil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ ;  $R^4$  é (1-6C)alcoxi ou  $\text{hetAr}^4$ ;  $R^5$  é (1-6C)alquil; Anel A é fórmula **A-**

**1**; e Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup>, B, D, E, F, R<sup>1</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup> e Ar<sup>4</sup> são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização, R<sup>3</sup> é fenil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**, R<sup>3</sup> é Ar<sup>2</sup>; R<sup>4</sup> é (1-6C)alcoxi ou hetAr<sup>4</sup>; R<sup>5</sup> é (1-6C)alquil; Y é H; Anel A é fórmula **A-1**; B é uma ligação ou CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, D é uma ligação ou CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, e é uma ligação ou CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, e F é CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>, em que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém 5-6 átomos, e R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup>, R<sup>k</sup>, Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup> e Ar<sup>4</sup> são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização, R<sup>3</sup> é fenil.

Em uma forma de realização de Fórmula **I-a**, R<sup>3</sup> é Ar<sup>2</sup>; R<sup>4</sup> é (1-6C)alcoxi, hetAr<sup>4</sup> ou hetAr<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> é halogénio ou (1-6C)alquil; Anel A é fórmula **A-2**; e Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup>, G, K, R<sup>1</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup>, R<sup>p</sup>, Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, e hetAr<sup>5</sup> são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização, R<sup>3</sup> é fenil.

Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-b**, em que:

X é O;

Anel A é fórmula A-1:

B é uma ligação ou CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,

D é uma ligação ou CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,

E é uma ligação ou CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, e

F é CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>,

contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos ;

zero a quatro de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios,

e em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

e  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , Y e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**, Anel C é C-1. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi, hetAr<sup>4</sup> ou hetAr<sup>5</sup>. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**,  $R^3$  é Ar<sup>2</sup>. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**,  $R^5$  é halogénio ou (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**, Y é H, halogénio, ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-b**,  $R^3$  é fenil.

Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-c**, em que:

X é O;

B é O, uma ligação ou CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>,

D é O, uma ligação ou CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>,

E é O, uma ligação ou CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>, e

F é CR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>,

contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos e contém um átomo de oxigênio;

zero a quatro de R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup>, junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios,

e em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

e  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , Y e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização, B é O, D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , e E é uma ligação ou  $CR^hR^i$ . Em uma forma de realização, B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ , D é O, e E é uma ligação ou  $CR^hR^i$ . Em uma forma de realização, B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ , D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , e E é O. Em outra forma de realização de Fórmula **I-c**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $hetAr^4$  ou  $hetAr^5$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-c**,  $R^3$  é  $Ar^2$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-c**,  $R^5$  é halogénio ou (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-c**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-c**,  $R^3$  é fenil.

Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-d**, em que:

X é O;

B é  $NR^1$ , uma ligação ou  $CR^dR^e$ ,

D é  $NR^1$ , uma ligação ou  $CR^fR^g$ ,

E é  $NR^1$ , uma ligação ou  $CR^hR^i$ ,

F é  $CR^jR^k$ ,

contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos e contém um átomo de nitrogénio;

zero a quatro de R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup>, junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup>, ou R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup>, ou R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup>, ou R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios,

e em que apenas um de R<sup>d</sup> e R<sup>e</sup> pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>h</sup> e R<sup>i</sup> pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

e R<sup>1</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, Y e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em uma forma de realização, B é NR<sup>1</sup>, D é uma ligação ou CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, e E é uma ligação ou CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>. Em uma forma de realização, B é uma ligação ou CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, D é NR<sup>1</sup>, e E é uma ligação ou CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>. Em uma forma de realização, B é uma ligação ou CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>, D é uma ligação ou CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, e E é NR<sup>1</sup>. Em outra forma de realização de Fórmula **I-d**, R<sup>4</sup> é (1-6C)alcoxi, hetAr<sup>4</sup> ou hetAr<sup>5</sup>. Em outra forma de realização de Fórmula **I-d**, R<sup>3</sup> é Ar<sup>2</sup>. Em outra forma

de realização de Fórmula **I-d**,  $R^5$  é halogénio ou (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-d**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-d**,  $R^3$  é fenil.

Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-e**, em que:

X é O;

Anel A é fórmula A-2;

e G, K, Y,  $R^1$ ,  $R^m$ ,  $R^n$ ,  $R^p$ , e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**, Anel C é C-1. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $hetAr^4$  ou  $hetAr^5$ , e  $R^3$  e  $R^5$  são como definidos para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**,  $R^3$  é  $Ar^2$ , e  $R^5$  é como definido para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**,  $R^5$  é (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**,  $R^p$  é H. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-e**,  $R^3$  é fenil.

Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-f**, em que:

X é O;

Anel A é fórmula A-2;

B é  $NR^1$  ou O, D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , e e é uma ligação ou

$CR^hR^i$ , e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos ;

zero a quatro de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios,

e em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

e  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , Y e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-f**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $hetAr^4$  ou  $hetAr^5$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-f**,  $R^3$  é  $Ar^2$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-f**,  $R^5$  é halogénio ou (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-f**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-f**,  $R^3$  é fenil.



Em outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de acordo com a fórmula **I**, que é designado como fórmula **I-g**, em que:

X é O;

Anel A é fórmula A-2;

B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ ; D é  $NR^1$  ou O, e é uma ligação ou  $CR^hR^i$ , e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos;

zero a quatro de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios,

e em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é

OH se F é ligado a um heteroátomo;

e  $R^1$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , Y e Anel C são como definidos para a Fórmula **I**. Em outra forma de realização de Fórmula **I-g**,  $R^4$  é (1-6C)alcoxi,  $\text{hetAr}^4$  ou  $\text{hetAr}^5$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-g**,  $R^3$  é  $\text{Ar}^2$ . Em outra forma de realização de Fórmula **I-g**,  $R^5$  é halogénio ou (1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-g**, Y é H, halogénio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil. Em outra forma de realização de Fórmula **I-g**,  $R^3$  é fenil.

Será apreciado que certos compostos de acordo com a invenção podem conter um ou mais centros de assimetria e podem, portanto, estar preparados e isolados em uma mistura de isômeros como uma mistura racêmica, ou em uma forma enantiomericamente pura.

Será ainda apreciado que os compostos de Fórmula **I** ou seus sais podem ser isolados na forma de solvatos, e por conseguinte que qualquer solvato é incluído dentro do âmbito da presente invenção. Por exemplo, compostos de Fórmula **I** podem existir nas formas não solvatadas e solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis como água, etanol, e semelhantes.

Os compostos de Fórmula **I** incluem sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Além disso, os compostos de Fórmula **I** também incluem outros sais de ditos compostos que não são necessariamente sais farmacologicamente aceitáveis, e que são úteis como intermediários para preparar e/ou purificar compostos de Fórmula **I** e/ou para separar enantiômeros de compostos de Fórmula **I**. Exemplos particulares de sais incluem sais de cloridrato e sais de trifluoracetato.

Em uma forma de realização, os compostos de Fórmula **I** incluem a forma de base livre de compostos dos Exemplos 1-160, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

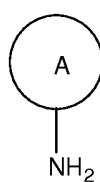
Em uma forma de realização, os compostos de Fórmula I incluem os sais cloridrato de compostos dos Exemplos 1-160.

Em uma forma de realização, os compostos de Fórmula I incluem os sais trifluoracetato de compostos dos Exemplos 1-160.

O termo "farmaceuticamente aceitável" indica que a substância ou composição que é compatível quimicamente e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes compreendendo uma formulação, e/ou o mamífero sendo tratado com estes.

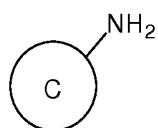
A presente invenção ainda fornece um processo para a preparação de um composto de Fórmula I ou um sal do mesmo como definido aqui, que compreende:

(a) para um composto de Fórmula I onde X é O, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**



**II**

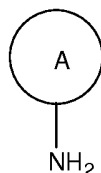
com um composto correspondente tendo a fórmula **III**



**III**

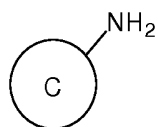
na presença carbonildiimidazol ou trifosgeno e uma base; ou

(b) para um composto de Fórmula I onde X é S, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**



**II**

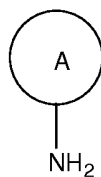
com um composto correspondente tendo a fórmula **III**



**III**

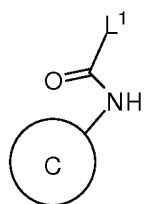
na presença di(1H-imidazol-2-il)metanotiona e uma base; ou

(c) para um composto de Fórmula I onde X é O, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**



**II**

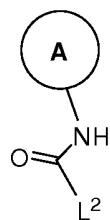
com um composto correspondente tendo a fórmula **IV**



**IV**

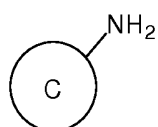
onde  $L^1$  é um grupo de saída, na presença da base; ou

(d) para um composto de Fórmula **I** onde X é O, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **V**



**V**

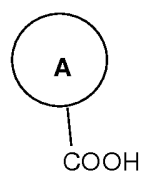
onde  $L^2$  é um grupo de saída, com um composto correspondente tendo a fórmula **III**



**III**

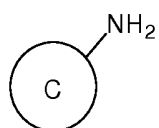
na presença de uma base; ou

(e) para um composto de Fórmula **I** onde X é O, ativar um composto correspondente tendo a fórmula **VI**



**VI**

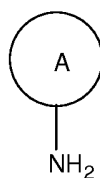
com difenilfosforil azida seguido por acoplamento do intermediário ativado com um composto correspondente tendo a fórmula **III**



**III**

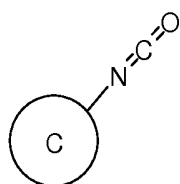
na presença de uma base; ou

(f) para um composto de Fórmula I onde X é O, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**



**II**

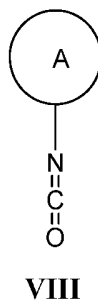
com um composto correspondente tendo a fórmula **VII**



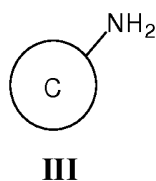
**VII**

na presença de uma base; ou

(g) para um composto de Fórmula I onde X é O, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **VIII**



com um composto correspondente tendo a fórmula **III**



na presença de uma base; e

opcionalmente remover grupos de proteção e opcionalmente preparar um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Nos métodos acima, o termo “correspondente” significa que as definições para o “composto correspondente” são como definidos para a Fórmula I salvo indicado de outra forma.

Referindo-se ao método (a), a base pode ser uma base amina, como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem diclorometano, dicloroetano, THF, DMA e DMF. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

Referindo-se ao método (b), a base pode ser uma base amina,

como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem diclorometano, dicloroetano, THF, DMA e DMF. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

Referindo-se ao método (c), o grupo de saída pode ser, por exemplo, fenoxi ou 4-nitrofenoxi. A base pode ser uma base amina, como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem DMA, DMF e DCE. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

Referindo-se ao método (d), o grupo de saída pode ser, por exemplo, fenoxi ou 4-nitrofenoxi. A base pode ser uma base amina, como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem DCE, DMA e DMF. A reação é convenientemente realizada em temperatura ambiente.

Referindo-se ao método (e), a base pode ser uma base amina, como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem tolueno e DMF. A reação é convenientemente realizada em temperaturas elevadas, por exemplo, a temperatura de refluxo do solvente.

Referindo-se aos métodos (f) e (g), a base pode ser uma base amina, como trietilamina ou diisopropilamina. Solventes apropriados incluem DCM, DCE, DMF e THF. A reação é convenientemente realizada em temperaturas entre cerca de 0°C e temperatura ambiente.

Grupos amina nos compostos descritos em qualquer um dos métodos acima podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção de amina conveniente, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção amina incluem grupos acil e



alcoxicarbonil, como t-butoxicarbonil (BOC), benziloxicarbonil (Cbz), e [2-(trimetilsilil)etoxi]metil (SEM). Da mesma forma, grupos carboxil podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção carboxil conveniente, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Grupos in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção carboxil incluem grupos (1-6C)alquil, como metil, etil e t-butil. Grupos álcool podem ser protegidos com qualquer grupo de proteção de álcool, por exemplo, como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Grupos in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Exemplos de grupos de proteção de álcool incluem benzil, tritil, éteres silil, e semelhantes.

Os compostos das fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** e **VIII** são fornecidos como outros aspectos da invenção. Em uma forma de realização, os compostos das fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII** e **VIII** são úteis como intermediários para a preparação de compostos de Fórmula **I**.

Compostos de Fórmula **I** são úteis no tratamento de dor, cancro, doenças de inflamação/inflamatória, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite ou síndrome de dor pélvica.

Em uma forma de realização, compostos de Fórmula **I** são úteis para tratar dor, incluindo dor crônica e aguda. Por exemplo, compostos de Fórmula **I** são úteis no tratamento de vários tipos de dor incluindo dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia e fratura óssea.

Em uma forma de realização, compostos de Fórmula **I** são úteis

para tratar dor aguda. Dor aguda, como definido pela International Association for the Study of Pain, resulta de doença, inflamação, ou lesão aos tecidos. Este tipo de dor geralmente vem de repente, por exemplo, após trauma ou cirurgia, e pode ser acompanhado por ansiedade ou estresse e é confinada a um determinado período de tempo e gravidade. Em alguns casos, pode se tornar crônica.

Em uma forma de realização, compostos de Fórmula I são úteis para tratar dor crônica. Acredita-se que a dor crônica, como definido pela International Association for the Study of Pain, representa amplamente a própria doença. Isto pode ser muito pior pelos fatores ambientais e psicológicos. A dor crônica persiste por um período de tempo mais longo do que a dor aguda e é resistente à maioria dos tratamentos médicos geralmente por 3 meses ou mais. Pode e geralmente causa problemas graves para os pacientes.

Compostos de Fórmula **I** são ainda úteis para tratar cancro. Exemplos particulares incluem neuroblastoma, cancro ovariano, pancreático, colorretal e de próstata.

Compostos de Fórmula **I** são ainda úteis para tratar inflamação e certas doenças infecciosas. Além disso, compostos de Fórmula I podem ainda ser usados para tratar cistite intersticial (IC), síndrome de bexiga dolorosa (PBS), incontinência urinária, asma, anorexia, dermatite atópica, e psoríase.

Compostos de Fórmula **I** são ainda úteis para tratar a doença neurodegenerativa em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita doença neurodegenerativa. Em uma

forma de realização, compostos de Fórmula I podem ainda ser usados para tratar desmielinização promovendo mielinização, sobrevida neuronal, e diferenciação de oligodendrócito via bloqueio da interação Sp35-TrkA. Em uma forma de realização, a doença neurodegenerativa é esclerose múltipla. Em uma forma de realização, a doença neurodegenerativa é doença de Parkinson. Em uma forma de realização, a doença neurodegenerativa é doença de Alzheimer.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar certas doenças infecciosas como infecção por Trypanosoma cruzi em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar síndrome de Sjogren em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar endometriose em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar neuropatia periférica diabética em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar prostatite em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar síndrome de dor pélvica em um mamífero.

Compostos de Fórmula I são ainda úteis para tratar doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea, como osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas.

Como usado aqui, termos "tratar" ou "tratamento" referem-se a medidas terapêuticas ou paliativas. Resultados benéficos

ou clínicos desejados incluem, entre outros, alívio, no todo ou em parte, de sintomas associados com um distúrbio ou condição, redução de extensão da doença, estado de doença estabilizado (ou seja, não piora), retardo ou redução de progressão da doença, melhora ou palição do estado da doença, e remissão (se parcial ou total), se detectável ou não detectável. "Tratamento" pode ainda significar prolongar a sobrevida como comparado à sobrevida esperada se não receber tratamento.

Em certas formas de realização, compostos de Fórmula **I** são úteis para prevenir as doenças e distúrbios como definido aqui. O termo "prevenir" como usado aqui significa a prevenção do início, recorrência ou espalhamento, no todo ou em parte, da doença ou condição como descrito aqui, ou um sintoma do mesmo e inclui a administração de um composto de Fórmula **I** antes do início dos sintomas.

Assim, uma forma de realização desta invenção fornece um método para tratar dor em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita dor. Em uma forma de realização, a dor é dor crônica. Em uma forma de realização, a dor é dor aguda. Em uma forma de realização, a dor é dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia e fratura óssea.

Este documento também descreve um método para prevenir dor em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita dor. Em uma forma de realização, a dor é dor crônica. Em uma forma de realização, a dor é dor

aguda. Em uma forma de realização, a dor é dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia e fratura óssea.

Este documento também descreve um método para tratar cancro em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dito cancro.

Este documento também descreve um método para tratar um paciente diagnosticado com um cancro tendo uma desregulação de TrkA, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, a desregulação de TrkA compreende sobre expressão de TrkA tipo selvagem (ativação autócrina).

Em uma forma de realização, a desregulação de TrkA compreende uma ou mais translocações de cromossomo ou inversões resultando em fusões de gene TrkA. Em uma forma de realização, a desregulação é um resultado de translocações genéticas em que a proteína expressa é uma proteína de fusão contendo resíduos de proteínas não TrkA e TrkA, e em um mínimo o domínio de TrkA quinase. Em uma forma de realização, a proteína de fusão TrkA é LMNA-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, CD74-TrkA, NFASC-TrkA, MPRIP-TrkA, BCAN-TrkA, ou TPR-TrkA, onde:

LMNA	=	Prelamina-A/C;
TFG	=	Proteína de gene fundido a TRK;
TPM3	=	Tropomiosina alfa-3;
CD74	=	Cadeia gama de antígeno de

histocompatibilidade de classe II  
HLA;

NFASC = Neurofascina;

MPRIP = Proteína MPRIP;

BCAN = Proteína de núcleo de Brevican; e

TPR = Nucleoproteína TPR

[278] Em uma forma de realização, a desregulação de TrkA compreende uma ou mais deleções, inserções ou mutações na proteína TrkA. Em uma forma de realização a deleção inclui deleção de resíduos 303-377 na TrkA Isoforma 2.

Em uma forma de realização, a desregulação de TrkA compreende uma variação splice em que a proteína expressa é uma variante alternativamente spliced de TrkA tendo um ou mais resíduos deletados resultando em atividade constitutiva de TrkA quinase. Em uma forma de realização, uma forma alternativamente spliced de TrkA com atividade constitutiva tem deleções de éxons 8, 9, e 11 resultando em resíduos faltantes de proteína expressa 192-284 e 393-398 em relação a TrkA Isoforma 2.

Cancros identificados as tendo desregulação de TrkA (ver referências de literatura abaixo; ainda, ver [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov) e [www.nccn.org](http://www.nccn.org)) incluem:

(A) Cancros em que a desregulação de TrkA compreende uma ou mais translocações de cromossomo ou inversões resultando em fusões de gene TrkA, incluindo:

Cancro	Referências de literatura	Padrão de cuidado
Cancro	Vaishnavi et al.	radioterapia (por exemplo

pulmonar de célula não pequena	2013: Nature Medicine 19, 1469-1472	terapia de radioiodeto, radiação de feixe externo, terapia de rádio 223), quimioterapia como agentes únicos (por exemplo afatinib dimaleato, bevacizumab, carboplatina, cetuximab, cisplatina, crizotinib, erlotinib, gefitinib, gemcitabina, metotrexato, paclitaxel, pemetrexed) ou combinações (por exemplo carboplatina-paclitaxel, gemcitabina-paclitaxel, químio-radiação)
Carcinoma de tireoide papilar	Caria et al. 2010: Cancer Genetics e Cytogenetics 203:21-29	Radioterapias (por exemplo, terapia de radioiodeto, radiação de feixe externo) e quimioterapia (por exemplo, sorafenib, sunitinib, pazopanib)
Glioblastoma Multiforme	Frattini et al. 2013: Nature Genet. 45(10):1141-9	Quimioterapia (por exemplo, bevacizumab, everolimus, lomustina, temozolomida)
Carcinoma colorretal	Martin-Zanca et al. 1986: Nature 319:743	Quimioterapia como agentes únicos (aflibercept, bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluoruracil, irinotecano, leucovorina, oxaliplatina, panitumumab, regorafenib) ou combinações (por exemplo, folfox, folfiri, capox, folfiri-

		bevacizumab, folfiri-cetuximab, xelox)
Melanoma	WO 2013/059740 A1	Quimioterapia (por exemplo, aldesleukina, dabrafenib, Dacarbazina, interferon alfa-2b, ipilimumab, peginterferon alfa-2b, trametinib, vemurafenib)

(B) Cancros em que a desregulação de TrkA compreende uma ou mais deleções, inserções ou mutações na proteína TrkA, incluindo:

<b>Cancro</b>	<b>Referências de literatura</b>	<b>Padrão de cuidado</b>
Leucemia mieloide aguda	Meyer 2007: Leukemia 21: 2171-2180  Reuther et al. 2000: Mol Cell Biol 20:8655-8666	Quimioterapia como agentes únicos (por exemplo, trióxido de arsênico, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, doxorubicina, vincristina) ou combinações (por exemplo ADE)
Carcinoma neuroendócrino de célula grande	Marchetti et al 2008: Human Mutation 29(5): 609-616	Radioterapia (por exemplo, terapia de radioiodeto, radiação de feixe externo, terapia de rádio 223)



		e/ou quimioterapia (por exemplo cisplatina, carboplatina, etoposídeo)
Neuroblastoma	Tacconelli et al 2004: Cancer Cell 6: 347	Quimioterapia (por exemplo, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina)

(C) Cancros direcionados por super expressão de TrkA tipo selvagem (ativação autócrina), incluindo:

<b>Cancro</b>	<b>Referências de literatura</b>	<b>Padrão de cuidado</b>
Carcinoma de próstata	Walch et al: Clinical & Experimental Metastasis 17: 307-314  Papatsoris et al 2007: Expert Opinion on Investigational Drugs 16(3): 303-309	Radioterapia (por exemplo, terapia de rádio 223) ou quimioterapia (por exemplo abiraterona, cabazitaxel, degarelix, denosumab, docetaxel, enzalutamida, leuprolida, prednisona, sipuleucel-T)
Neuroblastoma	Van Noesel et al 2004: Gene 325: 1-15	Quimioterapia (por exemplo, ciclofosfamida, doxorubicina,

		vincristina)
Carcinoma pancreático	Zhang et al 2005: Oncology Reports 14: 161-171	Quimioterapia como agentes únicos (por exemplo, erlotinib, fluoruracil, gemcitabina, mitomicina C) ou combinações (por exemplo gemcitabina-oxaliplatina)
Melanoma	Truzzi et al 2008: Journal of Investigative Dermatology 128(8): 2031	Quimioterapia (por exemplo, aldesleukina, dabrafenib, Dacarbazina, interferon alfa-2b, ipilimumab, peginterferon alfa-2b, trametinib, vemurafenib)
Carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço	Kolokythas et al 2010: Journal of Oral e Maxillofacial Surgery 68(6):1290-1295	Radioterapia e/ou quimioterapia (por exemplo, bleomicina, cetuximab, cisplatina, docetaxel, fluoruracil, metotrexato)
Carcinoma gástrico	Ni et al 2012: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 13: 1511	Quimioterapia (por exemplo, docetaxel, doxorubicina, fluoruracil, mitomicina C, trastuzumab)

Este documento também descreve aqui um método para tratar um paciente diagnosticado com a cancro tendo uma desregulação de TrkA, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o cancro é selecionado de cancro pulmonar de célula não pequena, carcinoma de tireoide papilar, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorretal, carcinoma neuroendócrino de célula grande, cancro de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço e carcinoma gástrico.

Em uma forma de realização, os compostos da presente invenção são úteis para tratar cancro em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais que trabalham pelo mesmo ou um diferente mecanismo de ação.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de agentes terapêuticos direcionados ao receptor da tirosina quinase, incluindo cabozantinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib nilotinib, pazopanib, pertuzumab, regorafenib, sunitinib e trastuzumab.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de inibidores da via de transdução de sinal, incluindo inibidores da via da Ras-Raf-MEK-ERK (por exemplo, sorafenib, trametinib, vemurafenibe), inibidores da via PI3K-Akt-mTOR-S6K (por exemplo, everolimus, rapamicina, perifosina, temsirolimus) e moduladores da via de apoptose (por exemplo, obataclax).

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de agentes quimioterápicos citotóxicos, incluindo o trióxido de arsênio, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etoposídeo, fluoruracila, gemcitabina, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatina, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, e vincristina.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de terapias direcionadas para angiogênese, incluindo aflibercept e bevacizumab.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de agentes direcionados ao sistema imune, incluindo aldesleucina, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, sipuleucel-T.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais são selecionados a partir de agentes ativos contra a via de TrkA, incluindo biofármacos tendo NGF como alvo como os anticorpos do NGF, e inibidores panTrk.

Em uma forma de realização, o agente terapêutico adicional é a radioterapia ou terapia, incluindo terapia de iodeto radioativo, radiação de feixe externo e terapia de rádio 223.

Em uma forma de realização, os agentes terapêuticos adicionais incluem qualquer uma das terapias ou agentes terapêuticos acima mencionados que são padrões de tratamento em cânceres em que o cancro tem uma desregulação de TrkA.

Este documento também descreve um método para tratar cancro em um paciente, compreendendo administrar a dito paciente um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos uma terapia ou agente terapêutico adicional selecionado de radioterapia (por exemplo terapia de radioiodeto, radiação de feixe externo, terapia de rádio 223), quimioterapia citotóxica (por exemplo trióxido de arsênico, bleomicina, cabazitaxel, capecitabina, carboplatina, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, Dacarbazina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, etoposídeo, fluoruracila, gemcitabina, irinotecano, lomustina, metotrexato, mitomicina C, oxaliplatina, paclitaxel, pemetrexed, temozolomida, vincristina), tirosina quinase terapêuticos direcionados (por exemplo afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, trastuzumab), moduladores de apoptose e inibidores de transdução de sinal (por exemplo everolimus, perifosine, rapamicina, sorafenib, temsirolimus, trametinib, vemurafenib), terapias imuno-direcionadas (por exemplo aldesleukina, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisona, sipuleucel-T) e terapias direcionadas a angiogênese (por exemplo aflibercept, bevacizumab), em que a quantidade do composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é, em combinação com a terapia ou agente terapêutico adicional, eficaz no tratamento de dito cancro. Estes agentes terapêuticos adicionais podem ser administrados com um ou mais compostos da invenção como parte do mesmo ou formas de dosagem separadas, através da mesma ou diferentes vias de administração, e no mesmo ou diferentes cronogramas de administração à prática farmacêutica padrão conhecida a um

especialista na técnica.

Ainda é fornecida aqui (i) uma composição farmacêutica para tratar cancro em um paciente em necessidade da mesma, que compreende (a) um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, (b) um agente terapêutico adicional e (c) opcionalmente pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável para uso simultâneo, separado ou sequencial para o tratamento de uma doença de tumor, em que as quantidades do composto ou sal do mesmo e do agente terapêutico adicional são juntos eficazes para tratar dito cancro; (ii) uma composição farmacêutica compreendendo ditA uma combinação; (iii) o uso de ditA uma combinação para a preparação de um medicamento para o tratamento de cancro; e (iv) uma embalagem comercial ou produto compreendendo ditA uma combinação como preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial; e a um método para tratar cancro de um paciente em necessidade do mesmo.

Em uma forma de realização, a terapia de combinação é para uso no tratamento de um cancro selecionado de cancro pulmonar de célula não pequena, carcinoma de tireoide papilar, glioblastoma multiforme, leucemia mieloide aguda, carcinoma colorretal, carcinoma neuroendócrino de célula grande, cancro de próstata, neuroblastoma, carcinoma pancreático, melanoma, carcinoma de célula escamosa de cabeça e pescoço e carcinoma gástrico.

Este documento também descreve um método para tratar inflamação ou uma doença ou distúrbio inflamatório em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade

eficaz para tratar dita inflamação. Em uma forma de realização, a doença inflamatória é doenças inflamatórias pulmonares (como asma), cistite intersticial, síndrome de dor na bexiga, doenças inflamatórias do intestino (incluindo colite ulcerosa e doença de Crohn), e doenças inflamatórias da pele como dermatite atópica.

Em uma forma de realização, o método para tratar inflamação ou uma doença ou distúrbio inflamatório compreende administrar um composto da invenção em combinação com um ou mais agentes adicionais. Exemplos de agentes adicionais incluem tratamentos anti-TNF (por exemplo, anticorpo monoclonal, como o infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), e Golimumab (Simponi), ou uma proteína de fusão do receptor de circulação, como o etanercept (Enbrel)), anti-metabólito e medicamento antifolato (por exemplo, metotrexato), ou inibidores direcionados a quinase (por exemplo, inibidores da família de JAK Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib TG1 01348).

Este documento também descreve um método para tratar uma infecção por *Trypanosoma cruzi* em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita uma infecção por *Trypanosoma cruzi*.

Este documento também descreve um método para tratar síndrome de Sjogren em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita síndrome.

Este documento descreve também um método para tratar endometriose em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita endometriose.

Este documento descreve também um método para tratar neuropatia periférica diabética em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita neuropatia periférica diabética.

Este documento descreve também um método para tratar prostatite em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita prostatite.

Este documento descreve também um método para tratar síndrome de dor pélvica em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita síndrome de dor pélvica.

Este documento descreve também um método para tratar a doença neurodegenerativa em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita doença neurodegenerativa.

Como usado aqui, uma “quantidade eficaz” significa uma



quantidade de composto que, quando administrado a um mamífero em necessidade de dito tratamento, é suficiente para (i) tratar uma doença particular, condição ou distúrbio que pode ser tratado com um composto de Fórmula I, ou (ii) atenuar, melhorar, ou eliminar um ou mais sintomas da doença particular, condição, ou distúrbio descrito aqui.

A quantidade de um composto de Fórmula I que irá corresponder a dita uma quantidade irá variar dependendo de fatores como o composto particular, doença, condição e sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do mamífero em necessidade de tratamento, mas pode, não obstante, ser rotineiramente determinado por um especialista na técnica.

Como usado aqui, o termo “mamífero” refere-se à um animal de sangue quente que tem ou está em risco de desenvolver doença descrita aqui e inclui, entre outros, cobaias, cães, gatos, ratos, camundongos, hamsters, e primatas, incluindo humanos.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou que trabalham pelo mesmo ou por um mecanismo de ação diferente. Exemplos incluem agentes terapêuticos adicionais incluem compostos anti-inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona, cortisona e fluticasona), analgésicos como NSAIDs (por exemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, e cetoprofeno), e opioides (como morfina), e agentes quimioterápicos.

Ainda é fornecida aqui uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de: (a) pelo menos um composto de Fórmula I; e (b) pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir de compostos anti-inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona,

cortisona e fluticasona), analgésicos como NSAIDs (por exemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno e), e os opioides (como morfina), para utilização no tratamento da dor em um mamífero, em que (a) e (b) podem estar em formas de dosagem separadas ou na mesma forma de dosagem.

O termo “combinação farmacêutica”, tal como aqui utilizado refere-se a uma terapia farmacêutica resultante da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui ambas as combinações fixas e não fixas de ingredientes ativos. O termo “combinação fixa” significa que pelo menos um dos compostos de Fórmula I, e pelo menos um agente terapêutico adicional são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo “combinação não fixa” significa que pelo menos um dos compostos de Fórmula I, e pelo menos um agente terapêutico adicional, são administrados a um paciente como entidades separadas simultaneamente ou sequencialmente com variáveis limites de tempo de intervenção, em que dita administração proporciona níveis eficazes de dois ou mais compostos no corpo do paciente. Isto também se aplica às terapias de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos.

Ainda é fornecido aqui um método para tratar dor em um mamífero, compreendendo co-administrar a um mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de: (a) pelo menos um composto de Fórmula I; e (b) pelo menos um agente terapêutico adicional selecionado a partir de compostos anti-inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona, cortisona e fluticasona), analgésicos como NSAIDs (por exemplo, aspirina, ibuprofeno, indometacina, e cetoprofeno), os opioides (como a morfina), antagonistas do receptor de peptídeo relacionados com o gene de calcitonina, moduladores

de canal iônico subtipo seletivo, anticonvulsivantes (por exemplo, pregabalina e gabapentina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina-noradrenalina duplas (por exemplo, a duloxetina, venlafaxina e milnacipran) e antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina, nortriptilina e desipramina).

Este documento descreve também um método para tratar doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea em um mamífero, compreendendo administrar a dito mamífero em necessidade do mesmo um ou mais compostos de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma quantidade eficaz para tratar dita doença. Em uma forma de realização, a doença é osteoporose, artrite reumatoide, e metástases ósseas.

Em uma forma de realização, o método para tratar doenças relacionadas a um desequilíbrio da regulação da remodelagem óssea em um mamífero compreende administrar um inibidor de TrkA da invenção em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou terapias. Exemplos de agentes terapêuticos ou terapias adicionais incluem tratamentos anti-TNF (por exemplo, anticorpo monoclonal, como o infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), e Golimumab (Simponi), ou uma proteína de fusão do receptor de circulação, como o etanercept (Enbrel)), antimetabólito e medicamento antifolato (por exemplo, metotrexato), ou inibidores direcionados a quinase (por exemplo, inibidores da família de JAK Ruxolitinib, Tofacitinib, CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib e TG101348).

O termo “co-administração” pretende englobar a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e destina-se a incluir regimes de tratamento nos quais os

agentes são administrados pela mesma ou diferente via de administração ou ao mesmo ou em tempos diferentes. Este termo abrange a administração de dois ou mais agentes, a um mamífero, de modo que ambos os agentes e/ou os seus metabólitos estão presentes no mamífero ao mesmo tempo. Isto inclui a administração simultânea, em composições separadas, a administração em tempos diferentes em diferentes composições, e/ou administração de uma composição em que ambos os agentes estão presentes. Em algumas formas de realização, os compostos da invenção e o outros agentes terapêuticos são administrados em uma única composição. Em algumas formas de realização, os compostos da invenção e os outros agentes são misturados na composição.

Ainda é fornecido aqui um medicamento contendo um composto de Fórmula **I** para uso no tratamento de dor em um mamífero em combinação com um agente terapêutico adicional selecionado de compostos anti-inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona, cortisona e fluticasona), analgésicos como NSAIDs (por exemplo, aspirin, ibuprofeno, indometacina, e cetoprofeno), e opioides (como morfina).

Ainda é fornecido aqui um medicamento contendo um agente terapêutico selecionado de compostos anti-inflamatórios, esteroides (por exemplo, dexametasona, cortisona e fluticasona), analgésicos como NSAIDs (por exemplo, aspirin, ibuprofeno, indometacina, e cetoprofeno), e opioides (como morfina) para uso no tratamento de dor em um mamífero em combinação com um composto de Fórmula **I**.

Compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via conveniente, por exemplo, no trato gastrointestinal (por exemplo, via retal ou oral), o nariz, pulmões, musculatura ou vasculatura, ou via transdérmica ou dérmica. Os compostos

podem ser administrados em qualquer forma de administração conveniente, por exemplo, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, sprays, supositórios, géis, emulsões, adesivos, etc. Ditas composições podem conter componentes convencionais em preparações farmacêuticas, por exemplo, diluentes, carreadores, modificadores de pH, adoçantes, agentes de volume, e outros agentes ativos. Se a administração parenteral é desejada, as composições serão estéreis e em uma solução ou suspensão a partir da injeção ou infusão apropriada. Ditas composições formam outro aspecto da invenção.

Outra formulação pode ser preparada por mistura de um composto descrito aqui e um carreador ou excipiente. Carreadores e excipientes apropriados são bem conhecidos àqueles especializados na técnica e são descritos em detalhes em, por exemplo, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; e Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações podem ainda incluir um ou mais tampões, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes molhantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, agentes de suspensão, preservativos, antioxidantes, agentes opacificantes, glidantes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para fornecer uma apresentação elegante da medicamento (ou seja, um composto descrito aqui ou composição farmacêutica da mesma) ou auxiliar na produção do produto farmacêutico (ou seja, medicamento).

Assim, outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica, que compreende um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido aqui acima, junto com um diluente um carreador farmaceuticamente aceitável.

De acordo com outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de dor em um mamífero. Em uma forma de realização, a dor é dor crônica. Em uma forma de realização a dor é dor aguda. Em uma forma de realização, a dor é dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia e fratura óssea.

De acordo com outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de cancro em um mamífero.

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de inflamação ou uma doença ou distúrbio inflamatório em um mamífero. Em uma forma de realização, a doença inflamatória é doenças inflamatórias pulmonares (como asma), cistite intersticial, síndrome de dor na bexiga, doenças inflamatórias do intestino (incluindo colite ulcerosa e doença de Crohn), e doenças inflamatórias da pele como dermatite atópica.

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de doenças infecciosas, por exemplo, infecção por Trypanosoma cruzi, em um mamífero.

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de síndrome de Sjogren em um mamífero.

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de endometriose em um mamífero,

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de neuropatia periférica diabética em um mamífero,

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de prostatite em um mamífero,

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de síndrome de dor pélvica em um mamífero,

Em outra forma de realização, a presente invenção fornece um composto de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de a doença neurodegenerativa em um mamífero.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula **I** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o

tratamento de uma condição selecionada de dor, cancro, inflamação, doença neurodegenerativa ou uma infeção por *Trypanosoma cruzi*. Em uma forma de realização, a condição é dor crónica. Em uma forma de realização, a condição é dor aguda. Em uma forma de realização, a dor é dor inflamatória, dor neuropática, e dor associada com cancro, cirurgia e fratura óssea. Em uma forma de realização, a condição é cancro. Em uma forma de realização, a condição é inflamação. Em uma forma de realização, a condição é uma doença neurodegenerativa. Em uma forma de realização, a condição é uma infecção por *Trypanosoma cruzi*. Em uma forma de realização, a condição é síndrome de Sjogren. Em uma forma de realização, a condição é endometriose. Em uma forma de realização, a condição é neuropatia periférica diabética. Em uma forma de realização, a condição é prostatite. Em uma forma de realização, a condição é síndrome de dor pélvica.

### **Exemplos**

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Nos exemplos descritos abaixo, salvo se indicado de outra forma todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e foram usados sem outra purificação salvo se indicado de outra forma. THF, DCM, tolueno, DMF e dioxano foram adquiridos de Aldrich em garrafas Sure/Seal™ e usados como recebido.

As reações estabelecidas foram realizadas geralmente em uma pressão positiva de nitrogénio ou argónio ou com um tubo de secagem (salvo se indicado de outra forma) em solventes anidros, e os frascos de reação foram tipicamente com tampa de borracha para a introdução de substratos e reagentes via seringa. A vidraria foi seca em forno e/ou seca em calor.



Cromatografia em coluna foi realizada em um sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) contendo uma coluna em sílica gel ou C-18 de fase reversa, ou em um cartucho de sílica SepPak (Waters).

## **Ensaio biológico**

### **Exemplo A-1**

#### **Ensaio de ligação de TrkA Quinase**

A atividade de ligação de TrkA foi determinada em um Ensaio de ligação TrkA LanthaScreen™ Eu Quinase. TrkA humana recombinante 5 nM His-tagged (domínio citoplasmático 6HIS tagged de Invitrogen, Catalog No. PV3144) foi incubado com 4 nM Alexa-Fluor® Tracer 236 (Invitrogen Cat. No. PV5592), 2 nM anti-His biotinilado (Invitrogen Cat. No. PV6090), e 2 nM estreptavidina marcada com európio (Invitrogen Cat. No. PV5899), em tampão (25 mM MOPS, pH 7,5, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,005% Triton X-100). Diluições seriais de três vezes de compostos da invenção em DMSO foram adicionadas a um percentual final de 2% DMSO. Após incubação de 60 minutos a 22°C, a reação foi medida usando o leitor de placa multimodo EnVision (PerkinElmer) via detecção de comprimento de onda dual TR-FRET a 615 nM e 665 nM. O percentual de controle foi calculado usando um fator de emissão radiométrico. Os valores de IC<sub>50</sub> foram determinados por ajuste de um modelo de quatro parâmetros ao percentual de dados de controle.

A tabela A fornece valores IC<sub>50</sub> ponderados para compostos da invenção quando testados no ensaio do Exemplo A, onde **A** representa um valor de IC<sub>50</sub> ponderado <100 nM; **B** representa um valor de IC<sub>50</sub> ponderado de 100 a 1,000 nM, e **C** representa

um valor de IC<sub>50</sub> ponderado entre >1,000 nM e 3,000 nM.

**Tabela A**

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
<b>1</b>	A
<b>2</b>	A
<b>3</b>	A
<b>4</b>	B
<b>5</b>	B
<b>6</b>	A
<b>7</b>	B
<b>8</b>	B
<b>9</b>	B
<b>10</b>	A
<b>11</b>	A
<b>12</b>	A
<b>13</b>	B
<b>14</b>	B
<b>15</b>	A
<b>16</b>	A
<b>17</b>	B
<b>18</b>	B
<b>19</b>	B
<b>20</b>	B
<b>21</b>	B
<b>22</b>	B
<b>23</b>	B
<b>24</b>	B
<b>25</b>	A
<b>26</b>	A

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
<b>27</b>	A
<b>28</b>	A
<b>29</b>	A
<b>30</b>	A
<b>31</b>	A
<b>32</b>	A
<b>33</b>	A
<b>34</b>	A
<b>35A</b>	A
<b>35B</b>	B
<b>36</b>	B
<b>37</b>	B
<b>38</b>	B
<b>39</b>	A
<b>40</b>	B
<b>41</b>	A
<b>42</b>	A
<b>43</b>	B
<b>44</b>	A
<b>45</b>	A
<b>46</b>	A
<b>47</b>	B
<b>48</b>	B
<b>49</b>	B
<b>50</b>	B
<b>51</b>	B
<b>52</b>	B
<b>53</b>	B

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
54	B
55	A
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	C
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	B
127	B
128	B
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	C
136	A
137	A

<b>Ex. #</b>	<b>IC<sub>50</sub> Enzima TrkA (nM)</b>
138	B
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	B
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A

### **Ensaio de ligação de p38 $\alpha$ Quinase**

A atividade de ligação de p38 $\alpha$  foi determinada em um Ensaio de ligação p38 $\alpha$  LanthaScreen™ Eu Quinase. 5 nM de p38 $\alpha$  humana

recombinante inativa GST-tagged (domínio citoplasmático GST-tagged de Invitrogen, Catalog No. PV3305) foi incubado com 5 nM Alexa-Fluor® Tracer 199 (Invitrogen Cat. No. PV5830), e 2 anticorpo anti-GST marcado com európio (Invitrogen Cat. No. PV5594), em tampão (25 mM [Na<sup>+</sup>] HEPES, pH 7,3, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 μ NaVO<sub>4</sub>). Diluições seriais de três vezes de compostos da invenção em DMSO foram adicionadas a um percentual final de 2% DMSO. Após incubação de 60 minutos a 22°C, a reação foi medida usando o leitor de placa multimodo EnVision (PerkinElmer) via detecção de comprimento de onda dual TR-FRET a 615 nM e 665 nM. O percentual de controle foi calculado usando um fator de emissão radiométrico. Os valores de IC<sub>50</sub> foram determinados por ajuste de um modelo de quatro parâmetros ao percentual de dados de controle. Os compostos dos Exemplos 1-160 foram testados neste ensaio, e todos os compostos demonstraram ser 1000 vezes mais potentes contra TrkA do que p38α.

## **Exemplo B**

### Perfilamento de Quinase Fora do alvo

Compostos representativos (Exemplo 12, 32, 26 e 2) da invenção foram testados para atividade quinase fora do alvo em uma concentração de 10 μM por Millipore, Inc. em seu serviço QuinaseProfiler™ contra todas as quinases disponíveis em seu painel de quinase completo. Estes compostos foram testados em duplicata em uma concentração de ATP próxima de Km para cada quinase individual de acordo com as especificações da Millipore. Os resultados são mostrados na Tabela B. Os dados são reportados como percentual de controle (POC) e são a média de duas replicatas.

No QuinaseProfiler™ os compostos representativos mostraram



seletividade notável e inesperada para inibir TrkA e TrkB versus outras quinases no painel. De fato, os compostos foram amplamente inativos contra quinases fora do alvoem uma concentração de 10  $\mu$ M, e assim, não poderia se esperar que inibissem as quinases fora do alvoem doses terapêuticas em mamíferos. A capacidade de os compostos da invenção em seletivamente inibir a via de Trk sem inibir outras quinases fora do alvo poderia se traduzir em perfis de medicamentos que são essencialmente isentos de efeitos colaterais relacionados à inibição de quinases off-target. Dito um perfil de medicamento poderia representar uma abordagem mais segura para tratar dor, inflamação, cancro e certas doenças de pele do que foi anteriormente reportado.

**Tabela B**

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
Abl2	118	121,5	105	112,5
Abl-P	135,5	124,5	131	146,5
AKT1	105,5	92	100	130,5
AKT2	127	121	130	132
AKT3	94	77,5	96	116,5
ALK	103	127	117	111
ALK4	101	100,5	102,5	98,5
AMPK (A1/B1/G1)	117	138,5	122,5	152,5
ARK5	99,5	118,5	100,5	109,5
AURKA	111	112,5	107,5	126
Axl	106	119,5	107	113,5
BLK_m	112	111	103,5	126
Bmx	115,5	106,5	109,5	113
BrSK1	111,5	114,5	105,5	119
BrSK2	147	128,5	118	139,5

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
BTK	127	119	139	111,5
CAMK1	102	100	106	109,5
CAMK1d	137	114	97	127
CAMK2b	106	102,5	107	106,5
CAMK2d	110,5	108,5	99,5	119
CAMK2g	107,5	105	101	107,5
CAMK4	113,5	102	121	137,5
CDK1/ciclina B	107,5	104	103	122,5
CDK2/ciclina A	112	118	114,5	127
CDK2/ciclina E	96,5	106	97,5	116,5
CDK3/ciclina E	98,5	102,5	101,5	105,5
CDK5/p25	104	106	109	107,5
CDK5/p35	106,5	112	110,5	124
CDK6/ciclina D3	103	108	104,5	100
CDK7/ciclina H/MAT1	101	122,5	113,5	111
CDK9/ciclina T1	106	106,5	112,5	127
CHK1	99,5	103	70,5	106,5
CHK2	92	112	109	119
CK1_y	101	107,5	104,5	100,5
CK1delta	109,5	135,5	121,5	117,5
CK1gama1	98,5	111,5	106,5	116,5
CK1gama2	114,5	101,5	112,5	142,5
CK1gama3	104,5	102	102,5	118
CK2	98	97	110,5	107
CK2alfa2	107,5	104	114	125
CLK2	100	105,5	108,5	115,5
CLK3	100	109	106	108
c-RAF	96	101,5	106,5	103,5
CSK	131,5	123	118,5	124

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
DAPK1	136	131	135	108,5
DAPK2	102,5	103	108,5	123,5
DAPK3	103	111	103	125,5
DCAMKL2	169	146	135	157,5
DDR2	107	116	111	113
DMPK	104	98,5	106	105
DRAK1	114	105,5	125	108,5
DYRK2	97,5	97,5	103	98
eEF-2K	140	115	127,5	138
EGFR	109,5	102	108	114
EphA1	100	114	101	85
EphA2	113	118	102	129
EphA3	114,5	122	128	123,5
EphA4	114,5	103	110	111,5
EphA5	118,5	104,5	106,5	119
EphA7	96,5	100,5	108	116
EphA8	122,5	109	118,5	128,5
EphB1	114	145,5	116,5	108,5
EphB2	112	96,5	109,5	125
EphB3	89	87,5	97	110
EphB4	121	106	115	118,5
ErbB4	122	108,5	115,5	148
ERK1	105	107	109,5	120,5
ERK2	106,5	128,5	107,5	112,5
FAK	104	116,5	105	116,5
FAK2	111	101,5	104,5	120
Fer	100,5	85	98	110,5
Fes	110	112,5	100,5	129,5
FGFR1	90	104,5	104,5	114
FGFR2	114	110,5	112	112,5

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
FGFR3	109	107	101	113,5
FGFR <sup>4</sup>	119	139,5	123	124
Fgr	114,5	109,5	114,5	131
Flt1	93	103	104	105,5
Flt3	90	115	97,5	96,5
Flt4	83,5	98	106	99
Fms	91	102	96	82
Fyn	92,5	111	115,5	123,5
GRK5	83,5	90	86	106,5
GRK6	103	101	100,5	103,5
GRK7	117	117,5	118	108,5
GSK3alfa	119,5	112,5	115,5	123,5
GSK3beta	109,5	84,5	124,5	126
Haspin	97	94	92	92,5
Hck	103,5	98	91,5	85,5
HIPK1	102,5	115	111	97
HIPK2	91,5	99,5	103	97
HIPK3	102,5	107	111	119,5
IGF-1R	80	84,5	60,5	18
IGF-1R Ativado	102,5	112,5	98	95
IKKalfa	119,5	102	112,5	141,5
IKKbeta	102	105,5	103,5	116
IR	92	109	82,5	44
IR Ativado	109	111,5	106	103
IRAK1	102,5	113,5	110,5	107
IRAK4	95,5	99	102	125,5
IRR	91	109,5	89	2,5
ITK	114,5	124	122	117,5
JAK2	122,5	122,5	134,5	233
JAK3	112	109,5	112	142,5

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
JNK1alfa1	109,5	118	112	94
JNK2alfa2	96	102,5	104	103,5
JNK3	107,5	104	116	117,5
KDR	119,5	129	144,5	123,5
KIT	102,5	94,5	94	104
Lck	92	104,5	96,5	97,5
LIMK1	97,5	95	102	105
LKB1	91	100	95	103,5
LOK	116	103,5	109	109,5
Lyn	104,5	106,5	110,5	115
MAP3K5	111	116	116,5	105
MAP4K2	107,5	119,5	121	110
MAPKAP-K2	122,5	117,5	120	137,5
MAPKAP-K3	112	105	108,5	128
MAPKAP-K5	96	108	101,5	113,5
MARK1	104	98,5	98,5	103
MARK2	105,5	107,5	102,5	109
MEK1	106,5	102	97	100,5
MELK	67	98	86	142
Mer	98	104	98	109,5
Met	109	118,5	81	148,5
MINK	102	124	126,5	110,5
MKK4_m	144,5	133	99,5	102,5
MKK6	123	134,5	121,5	130
MKK7beta	122,5	138,5	144,5	129,5
MKNK2	103,5	99,5	99,5	106,5
MLK1	103,5	104,5	105,5	75
MRCKalfa	139	131	124,5	127,5
MRCKbeta	103,5	103	110	129,5
MSK1	127,5	118	114	113,5

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
MSK2	127	99,5	107,5	112
MSSK1	112,5	105,5	120,5	116
MST1	92	105,5	102	111,5
MST2	106,5	111,5	111	110,5
MST3	131,5	130,5	108,5	120
mTOR	104,5	94,5	102,5	116
mTOR/FKBP12	105,5	113,5	107,5	105
MuSK	98,5	104,5	99,5	103,5
MYLK	99	97,5	101	100
NEK11	84,5	108	113,5	108,5
NEK2	91,5	108	100,5	104
NEK3	102	113	105	105
NEK6	121	123	123,5	125,5
NEK7	133,5	122,5	126	94,5
NLK	115,5	125,5	100,5	111
p38alfa	110	96,5	104,5	102,5
p38beta	115,5	119	115,5	113
p38delta	99,5	113,5	102	96,5
p38gama	111	116,5	118	115
p70S6K	124,5	110,5	116	172
PAK2	97	108,5	99,5	104
PAK4	103	98	100,5	95
PAK5	143	111	121,5	109,5
PAK6	139	116,5	116,5	119,5
PASK	125,5	137	124,5	143
PDGFRalfa	104,5	112,5	104,5	123
PDGFRbeta	125,5	131,5	122,5	149
PDK1	105,5	101,5	115	120,5
PhKgama2	110	102,5	108,5	113
Pim-1	106	109	97,5	173

<b>Quinase</b>	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 32</b>	<b>Exemplo 26</b>	<b>Exemplo 2</b>
	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>	<b>Média POC</b>
Pim-2	118,5	116,5	120,5	148
Pim-3	100,5	112	98	98
PKAC-alfa	120,5	90	116	138,5
PKCalfa	104	110	107,5	96
PKCbetaI	93,5	80	89	99
PKCbetaII	100	100,5	99	95,5
PKCdelta	97,5	99	105	95
PKCepsilon	97,5	97,5	106,5	101,5
PKCeta	100	111,5	98	107
PKCgamma	104,5	104	99	102
PKCtheta	69,5	71	85,5	95,5
PKCteta	117,5	117	109	101
PKCzeta	99,5	115	108,5	122,5
PKD1	115	98,5	113,5	110,5
PKD2	94	110,5	102	102
Plk1	98,5	108	108	95
Plk2	103,5	103	101,5	102
Plk3	115	103,5	119	103
PRK2	97,5	99,5	110,5	128
PRKG1alfa	89,5	84	98	127,5
PRKG1beta	95,5	80,5	111,5	122
PrKX	118,5	110	109	152
PTK5	100	104	110	122
PTK6	125,5	100	121	129
Ret	85	100,5	106,5	118,5
RIPK2	99	99,5	98	108
ROCK-I	116,5	103	112	116,5
ROCK-II	99	106	110	108
Ron	116,5	107	101	106,5
Ros	97,5	97,5	106,5	106,5

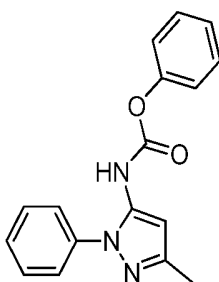
Quinase	Exemplo 12	Exemplo 32	Exemplo 26	Exemplo 2
	Média POC	Média POC	Média POC	Média POC
Rse	106	105	109,5	109
Rsk1	107,5	111,5	121	117
Rsk2	103	92,5	105,5	137
Rsk3	90	92	76,5	106
Rsk4	101	95	99,5	140
SGK1	129	119	97,5	150
SGK2	148	123,5	123,5	166,5
SGK3	143,5	134	104	137,5
SIK	133,5	97	121,5	121,5
SRC	97	108,5	104,5	99,5
SRPK1	97,5	99,5	102,5	122
SRPK2	101,5	106,5	106	106
STK33	106,5	115	111	110,5
Syk	108,5	115	93,5	115
TAK1	97	99,5	108,5	106
TAO1	104	100	105,5	110,5
TAO2	121	104	111	110
TAO3	99	105	109	111
TBK1	103	108,5	113	116
TEC Ativado	122,5	108,5	113,5	153
Tie2	104,5	121	106,5	126
TLK2	98	92	97	100
TNK2	117,5	132	123	100,5
<b>TrkA</b>	<b>-0,5</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1,5</b>
<b>TrkB</b>	<b>1</b>	<b>-0,5</b>	<b>1,5</b>	<b>-2</b>
TSSK1	79	88,5	71,5	106
TSSK2	139	120,5	128	118,5
Txk	139	127	119	125
ULK2	99	103	102	99
ULK3	89,5	92	92,5	105



Quinase	Exemplo 12	Exemplo 32	Exemplo 26	Exemplo 2
	Média POC	Média POC	Média POC	Média POC
VRK2	95	100,5	98	109
WNK2	106,5	108,5	108	99
WNK3	112,5	103,5	103,5	109,5
Yes	119,5	114,5	117,5	132,5
ZAP-70	140	124	120,5	124

## Preparação de Intermediários Sintéticos

### Intermediário 1

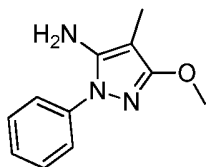


### Preparação de fenil (3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato:

A uma solução de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 2,887 mmol) em EtOAc (25 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (2 M) (4,33 mL, 8,660 mmol) seguido por fenil carbonocloridrato (0,54 mL, 4,33 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, diluída com EtOAc (10 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL), salmoura (10 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada até um sólido amarelo pálido. O produto bruto foi triturado com hexanos (20 mL) e filtrado, gerando produto puro como sólido quase branco. MS (apci) m/z

= 294,1 (M+H).

## Intermediário 2



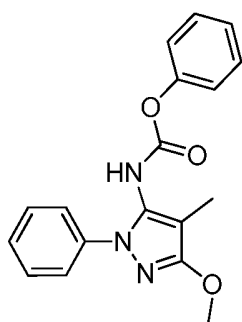
### 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Uma mistura de etil 2-cianopropanoato (5,0 g, 46 mmol) e fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) em dioxano (10 mL) foi aquecida a 110 °C por 17 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O sólido residual foi triturado com EtOH frio e suspenso em Et<sub>2</sub>O. O sólido foi filtrado, lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o produto como um sólido branco (3,4 g, 39% rendimento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

Etapa B: Preparação de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A uma suspensão de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (300 mg, 1,59 mmol) in 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (6,0 mL) foi adicionado 2M TMSCHN<sub>2</sub> em hexanos (951 µL, 1,90 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e mais 2M TMSCHN<sub>2</sub> em hexanos (1,0 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 horas e concentrada. O xarope residual foi particionada em H<sub>2</sub>O e 50% EtOAc-hexanos e agitada por 15 minutos. A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com 50% EtOAc-hexanos (2X). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado e secas em MgSO<sub>4</sub>/carvão ativado. A solução seca foi eluída por um plug de SiO<sub>2</sub> eluindo com 50% EtOAc-hexanos. O eluente foi concentrado até um xarope incolor que foi seco sob vácuo

para gerar o composto título como um sólido branco (153 mg, 47 % rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,42 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 7,24 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (br s, 2H), 1,83 (s, 3H) ppm.

### Intermediário 3



#### fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

Uma solução de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (140 mg, 0,689 mmol) em EtOAc (3,0 mL) foi resfriada até 0 °C e 2M NaOH (689  $\mu\text{L}$ , 1,38 mmol) e fenilcloroformato (129  $\mu\text{L}$ , 1,03 mmol) foram adicionados sequencialmente. A mistura foi agitada por 5 minutos, deixada atingir temperatura ambiente e agitada por 3 horas. A mistura de reação foi diluída com hexanos (3 mL) e lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (2x), 1M HCl,  $\text{H}_2\text{O}$  e NaCl saturado. A fração orgânica foi seca em  $\text{MgSO}_4$ /carbono ativado e filtrada por um plug de  $\text{SiO}_2$  eluindo com 50 % EtOAc-hexanos. O eluente foi concentrado, e o xarope incolor residual foi dissolvido em  $\text{Et}_2\text{O}$  seco e concentrado até uma espuma branca. A espuma foi sonicada sob hexanos até uma suspensão fina se formar. O solvente foi decantado, o sólido residual foi lavado com hexanos e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (185 mg, 83% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50–7,10 (m, 9H), 6,75 (br não resolvido, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm.

#### Intermediário 4

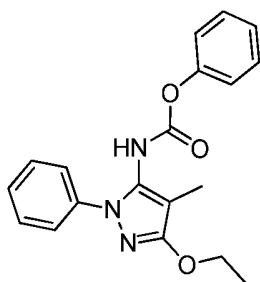


#### 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Uma mistura de etil 2-cianopropanoato (5,0 g, 46 mmol) e fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) em dioxano (10 mL) foi aquecida a 110 °C por 17 horas. O material bruto foi resfriado até temperatura ambiente, concentrado, e triturado com EtOH frio e Et<sub>2</sub>O. O sólido resultante foi filtrado, lavado com Et<sub>2</sub>O, e seco em vácuo para gerar o produto como um sólido branco (3,4 g, 39% de rendimento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

Etapa B: Preparação de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A uma suspensão de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (10,0 g, 52,9 mmol) em DMF (100 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,6 g, 106 mmol) e bromoetano (4,34 mL, 58,1) em temperatura ambiente. Após agitação por 17 horas, a mistura de reação foi tratada com EtOAc e lavada com água (3x) e salmoura, seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada, e concentrada para gerar o produto (5,35 g, 47 % rendimento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

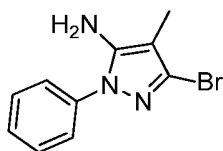
#### Intermediário 5



#### fenil 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato

Preparado pelo método como descrito para o Intermediário 1 usando 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina em vez de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O material (4,43 g, 13,13 mmol, 99,8 % rendimento) foi usado sem purificação. MS (apci)  $m/z$  = 338,1 (M+H).

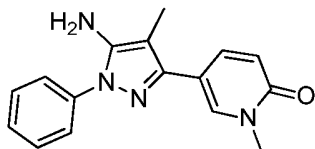
#### **Intermediário 6**



#### 3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A uma solução agitada de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (1,00 g, 5,29 mmol) em MeCN (20 mL) foi adicionado POBr<sub>3</sub> (2,27 g, 7,93 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 3 horas. A reação foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi tomado em DCM. Solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado foi cuidadosamente adicionada. A camada aquosa foi extraída com DCM. Os extratos combinados foram lavados com água e salmoura, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (1:2 hexanos/EtOAc) para gerar o composto título (0,23 g, 17% de rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 252,0; 254,0 (M+H).

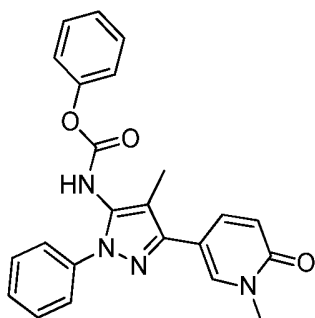
### Intermediário 7



#### 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (763 mg, 3,03 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)one (1,42 g, 6,05 mmol),  $K_2CO_3$  (1,67 g, 12,1 mmol) e  $Pd(PPh_3)_4$  (350 mg, 0,30 mmol) foram combinados em tolueno (10 mL), água (5 mL) e EtOH (2,5 mL) e aquecidos até 95 °C em um tubo vedado por 16 horas. A mistura resfriada foi filtrada e o filtrado foi particionada entre água (30 mL) e EtOAc (30 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 mL), secos em  $Na_2SO_4$ , filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 2% MeOH/DCM para gerar o composto título (504 mg, 59% rendimento) como uma espuma amarela. MS (apci)  $m/z$  = 281,2 (M+H).

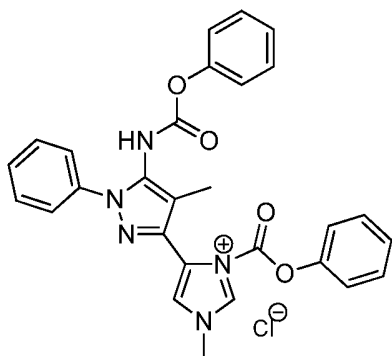
### Intermediário 8



fenil (4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

A uma suspensão de 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,80 g, 9,99 mmol) em EtOAc (120 mL) foi adicionado NaOH 2N (14,98 mL, 29,97 mmol) seguido por fenil cloroformato (2,5 mL, 19,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas então particionada entre água (100 mL) e EtOAc (100 mL) e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 mL) e salmoura (50 mL) então secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados para gerar o composto título como um xarope amarelo pálido que foi usado diretamente sem purificação, assumindo 100% rendimento. MS (apci) m/z = 401,2 (M+H).

**Intermediário 9**



Preparação de 1-metil-4-(4-metil-5-(fenoxycarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(fenoxycarbonil)-1H-imidazol-3-ium cloreto

Etapa A: Preparação de 2-metil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrila. Propiononitrila (0,893 g, 16,2 mmol) foi adicionado sob gotejamento a uma solução de 1M de LHMDs (13,0 mL, 13,0 mmol) em THF a -78°C. A mistura foi agitada por 30

minutos e uma solução de etil 1-metil-1H-imidazole-4-carboxilato (1,00 g, 6,49 mmol) em THF (20 mL, aquecida até dissolver o material de partida) foi adicionado sob gotejamento. A reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente, agitada durante a noite, vertida em água gelada (50 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). O pH foi ajustado a 6,5 usando 2N HCl e a mistura foi extraída com EtOAc (100 mL). O pH foi então ajustado a 6 usando 2N HCl e a mistura foi extraída com EtOAc (2x 100 mL). Os extratos combinados das extrações de pH 6,5 e pH 6 foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para fornecer o composto título (1,02 g, 6,25 mmol, 96,4% de rendimento). MS (apci) m/z = 164,2 (M+H).

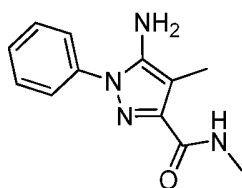
Etapa B: Preparação de 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina cloridrato. Um vaso de pressão foi carregado com 2-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-oxopropanonitrila (1,00 g, 6,13 mmol), EtOH absoluto (12,3 mL, 6,13 mmol) e fenilhidrazina cloridrato (0,975 g, 6,74 mmol). A reação foi vedada, aquecida a 80°C durante a noite e concentrada para gerar o composto título (1,70 g, 5,87 mmol, 95,7% de rendimento). MS (apci) m/z = 254,1 (M+H).

Etapa C: Preparação de 1-metil-4-(4-metil-5-(fenoxycarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-3-(fenoxycarbonil)-1H-imidazol-3-ium cloreto 4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina cloridrato (2 g, 6,90 mmol) foi dissolvido em 100 mL de CHCl<sub>3</sub> e piridina (6,386 mL, 78,96 mmol) foi adicionado seguido por fenilcloroformato (2,972 mL, 23,69 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e extinta com NaOH 1N (100 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com DCM. Extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo



com 25-100% acetona/hexanos, para gerar o composto título (2,35 g, 4,752 mmol, 68,8 % rendimento). MS (apci) m/z = 494,1 (M+H). Este intermediário precisa ser reagido com dois equivalentes de uma amina para gerar os produtos de ureia desejados.

### Intermediário 10



#### 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de etil 3-ciano-2-oxobutanoato: A uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em THF, 46,4 mL, 46,39 mmol) em THF (100 mL) sob N<sub>2</sub> a -78 °C foi adicionado propiononitrila (3,08 mL, 53,01 mmol) sob gotejamento durante 2 min. A mistura foi agitada a -78 °C por 1 hora, então oxalato dietil (6,0 mL, 44,18 mmol) foi adicionado sob gotejamento durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 45 minutos, então agitada a 0°C por 4 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (100 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (100 mL). A fase aquosa foi neutralizada com 6M HCl (7 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados para gerar o produto como um xarope amarelo (6,6 g, 96% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (q, 2H), 4,38 (dq, 1H), 1,44 (t, 3H), 1,38 (dt, 3H) ppm.

Etapa B: Preparação de etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato: A uma suspensão de fenilhidrazina

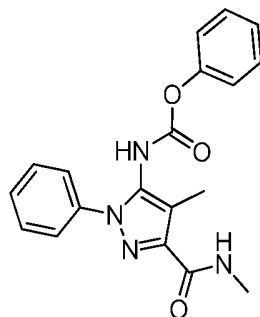
cloridrato (6,15 g, 42,54 mmol) em EtOH (150 mL) foi adicionado etil 3-ciano-2-oxobutanoato (6,6 g, 42,54 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 16 horas, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL), extraída com DCM (3 x 100 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-60% acetona em hexanos para gerar o produto como um sólido amarelo (7,1 g, 68 % rendimento). MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

Etapa C: Preparação de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico: A uma solução de etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (1,52 mg, 6,21 mmol) em THF (12 mL) e MeOH (6 mL) foi adicionado LiOH (2M aq, 9,31 mL, 18,6 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então parcialmente concentrada sob pressão reduzida, então neutralizada com 6M HCl (3,2 mL), extraída com 10:90 MeOH/DCM (3 x 25 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para gerar o composto título como um sólido amarelo (1,3 g, 96% rendimento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

Etapa D: Preparação de 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: A uma solução de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (223 mg, 1,02 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionados DIEA (0,71 mL, 4,10 mmol), metanamina cloridrato (138 mg, 2,05 mmol), DMF (2 mL), seguido por adição de HATU (428 mg, 1,13 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas e então parcialmente concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna de fase

reversa, eluindo com 5-60% acetonitrila/água para gerar o composto título como um sólido amarelo (182 mg, 77% rendimento). MS (apci)  $m/z = 231,1$  (M+H).

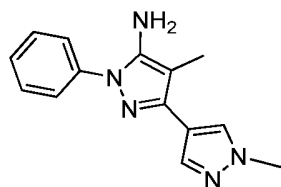
### Intermediário 11



Fenil 4-metil-3-(metilcarbamoil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato

Preparado pelo método como descrito para o Intermediário 1 usando 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida em vez de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O material bruto (75,6 mg, 0,2158 mmol, 99,4% rendimento) foi usado sem purificação. MS (apci)  $m/z = 351,1$  (M+H).

### Intermediário 12



1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina

Etapa A: etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato: À um frasco de 3000 mL de três pescoços foi adicionado etil 2-formil-3-oxopropanoato (100 g, 694 mmol), seguido por 200-proof EtOH

anidro (694 mL) para obter uma solução amarelada clara. A reação foi resfriada em um banho de gelo a 5 °C, e então metilhidrazina (35,8 mL, 680 mmol) foi adicionada sob gotejamento. Uma exoterma vigorosa foi observada durante adição de hidrazina e a temperatura foi mantida abaixo de 12°C por controle da velocidade de adição. Após a adição de hidrazina completar, o banho de gelo foi removido, e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada em um rotavapor até um óleo laranja bruto. O bruto foi tomado em DCM e re-concentrado, então em alto vácuo por 2 dias para gerar o composto título como um óleo bronze laranja (106 g, 99,1% rendimento).

Etapa B: 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila: À um frasco de fundo redondo de quatro pescoços de 5 litros ajustado com um agitador overhead e funil de adição foi carregado LHMDs (1444 mL, 1444 mmol) (1,0M em THF). A solução foi resfriada em um banho de acetona/gelo seco (temperatura interna de -79°) sob nitrogênio, seguido por adição lenta de propiononitrila (103 mL, 1444 mmol) via funil de gotejamento. A mistura foi agitada a -80°C por 90 minutos. Uma solução de etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (106 g, 688 mmol) em THF anidro (500 mL) foi então introduzida sob gotejamento via um funil de adição (tempo de adição: cerca de 45 minutos; temperatura interna durante adição permaneceu abaixo de -76°) . Após a adição estar completa, a reação foi deixada lentamente aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. Um vidro laranja depositou no fundo do frasco. Os orgânicos foram decantados e o vidro laranja foi dissolvido em água morna. A mistura aquosa foi lavada com éter (3 x 1000 mL). A fase aquosa foi então ajustada no pH para 5 (papel de pH) usando HCl concentrado e solução de bicarbonato saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 1000 mL). Os extratos

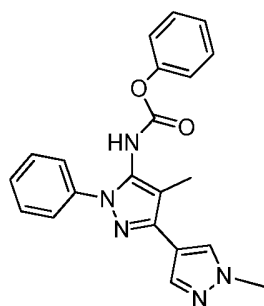
orgânicos combinados foram secos em  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados para gerar 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanenitrila como um óleo âmbar (92 g, 82 % rendimento). MS (apci)  $m/z = 162,1$  (M-H).

Etapa C: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Um fracos de fundo redondo de 3L, de 3 pescoços foi carregado com 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila (60 g, 368 mmol) etanol anidro absoluto (1000 mL) e fenilhidrazina cloridrato (58 g, 404 mmol) em temperatura ambiente para formar uma suspensão amarelada. Um vaso de reação foi equipado com um condensador de água e refluxado (usando uma manta de aquecimento) durante a noite. A reação foi concentrada e 1M NaOH (1L) foi adicionado e o sólido foi quebrado e coletado. O sólido foi lavado com água e hexanos. Uma segunda colheita caiu no filtrado e foi coletada. Os sólidos combinados foram quebrados e triturados com éter (500 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com hexanos e seco ao ar sob vácuo para fornecer 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (93 g, 100 % rendimento).

Etapa D: fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato: Em um frasco de fundo redondo de 3 L, foi carregado com 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) e EtOAc (1000 mL) para obter uma solução marrom clara. A esta foi adicionado NaOH (2M aq) (500 mL) em uma porção para obter uma mistura turva (ambas camadas aquosa e orgânica foram claras mas um precipitado foi observado entre as duas camadas). Após 3 minutos, fenil carbonocloridrato (74,29 mL, 592,2 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente de exoterma a 33°C. A reação agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Mais fenil carbonocloridrato (10 mL) foi adicionado. Após 30

minutos os orgânicos foram separados, lavados com salmoura e concentrados sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com 75% acetato de etila em hexanos) para fornecer fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (60 g, 81,4%).

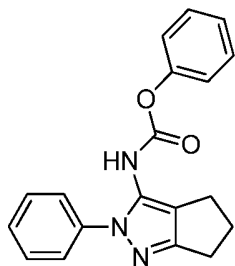
### Intermediário 13



fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato

Em um frasco de fundo redondo de 3 L, foi carregado com 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) e EtOAc (1000 mL) para obter uma solução marrom clara. A esta foi adicionado NaOH aquoso (2M; 500 mL) em uma porção para obter uma mistura turva (camadas aquosa e orgânica foram claras mas um precipitado foi observado entre as duas camadas). Após 3 minutos, fenil carbonocloridrato (74,29 mL, 592,2 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente (a temperatura da mistura de reação aumento a 33°C durante a adição). A reação agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Mais fenil carbonocloridrato (10 mL) foi adicionado. Após 30 minutos os orgânicos foram separados, lavados com salmoura e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com 75% acetato de etila em hexanos) para fornecer fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (60 g, 81,4% rendimento).

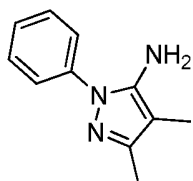
#### Intermediário 14



fenil (2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)carbamato

Uma suspensão de 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (6,0 g, 30,11 mmol) em EtOAc (250 mL) foi primeiro resfriada em um banho de gelo, seguido por adição de NaOH (2N aq, 30,11 mL, 60,23 mmol) em uma porção e então PhOCOC1 (6,800 mL, 54,20 mmol) sob gotejamento. A reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (100 mL) e separada em fase. A camada orgânica foi lavada com água (2 × 150 mL) e salmoura (150 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O bruto foi tomado em DCM e concentrada até secagem. O sólido bruto foi triturado com éter/hexanos (2:1, 2 × 100 mL), filtrado e seco, para fornecer o produto como um sólido quase branco (7,4 g, 77 % rendimento). MS (apci) m/z = 320,1 (M+H).

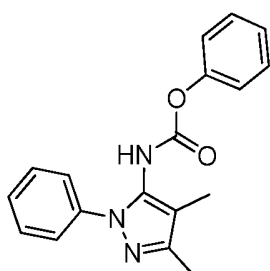
#### Intermediário 15



### 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A uma solução de 2-metil-3-oxobutanenitrila (295 mg, 3,038 mmol) em EtOH (40 mL) foram adicionados HCl (5-6M em iPrOH, 0,6 mL) e fenilhidrazina (0,299 mL, 3,038 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 17 horas, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (20 mL), extraída com DCM (2 x 25 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-3% MeOH/DCM para gerar o produto como um sólido bronze (555 mg, 97% rendimento). MS (apci) m/z = 188,2 (M+H).

### **Intermediário 16**



### fenil 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato

Preparado pelo método como descrito para o Intermediário 1 usando 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina em vez de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O produto bruto (0,933 g, 3,036 mmol, rendimento quantitativo) foi usado sem purificação. MS (apci) m/z = 308,1 (M+H).

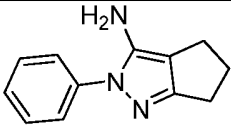
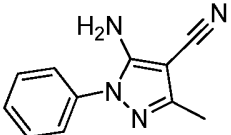
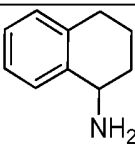
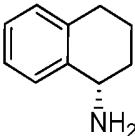
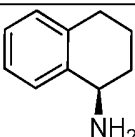
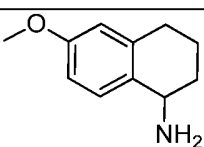
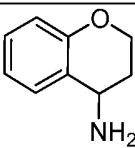
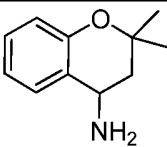
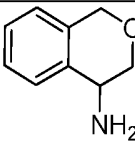
### **Exemplos sintéticos**

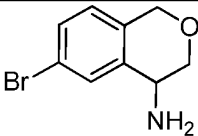
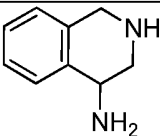
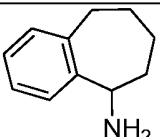
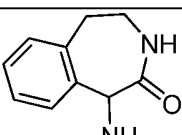
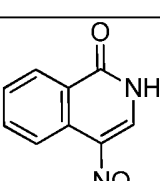
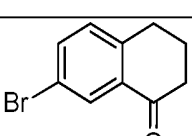
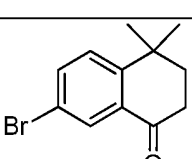
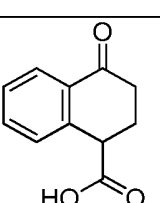
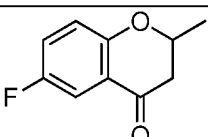
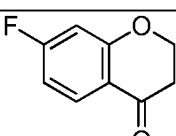
Tabela 1 fornece uma lista de compostos comercialmente disponíveis que foram usados na síntese de intermediários

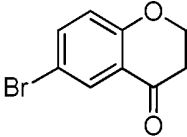
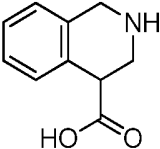
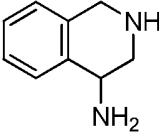


e exemplos.

**Tabela 1**

<b>Estrutura</b>	<b>Vendedor/No. de catálogo</b>	<b>CAS #</b>
	Ryan Scientific, Inc., EN300-14400	89399-92-8
	Combi-Blocks, Inc., HI- 1327	5346-56-5
	Aldrich/24,782-0	2217-40-5
	Lancaster Synthesis Inc./ 17022	23357-52-0
	Aldrich/668,818	21966-60-9
	ChemBridge/ 4102674	52373-02-1
	J & W PharmLab, LLC/20- 1070	53981-38-7
	Matrix Scientific/021506	N/A
	Activate Scientific/D4046	147663-00- 1

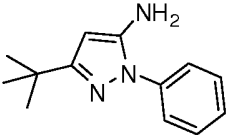
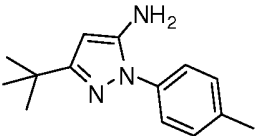
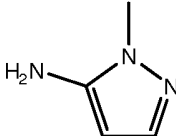
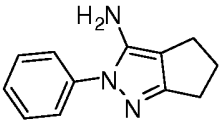
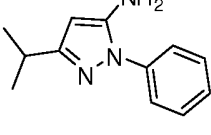
Estrutura	Vendedor/No. de catálogo	CAS #
	Activate Scientific /AS2094G1	N/A
	AstaTech, Inc./52240	486453-50-3
	Ryan Scientific, Inc./EN400-13090	N/A
	APAC Pharmaceutical/552625	253185-43-2
	Ubichem plc/cat# UB-10298	N/A
	Maybridge/MO 01275	32281-97-3
	CiVenti Chem/CV-1709	166978-46-7
	Key Organics Ltd./ SS-3938	N/A
	Oakwood Products, Inc./008563	88754-96-5
	Chemgenx, LLC/CX-01571	113209-68-0

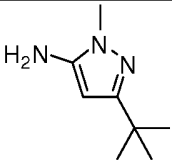
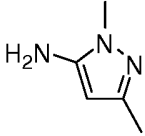
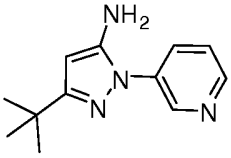
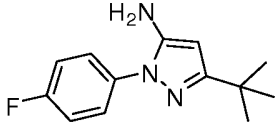
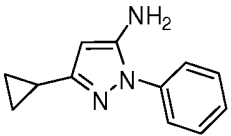
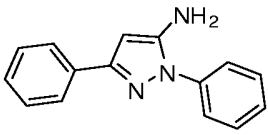
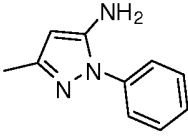
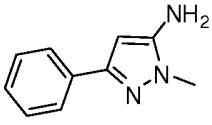
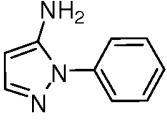
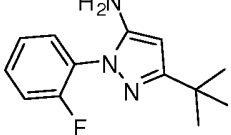
<b>Estrutura</b>	<b>Vendedor/No. de catálogo</b>	<b>CAS #</b>
	Carbocore/CH-0014	49660-57-3
	Enamina/ EN300-31791	116140-19-3
	AstaTech, Inc./52240	486453-50-3

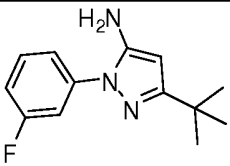
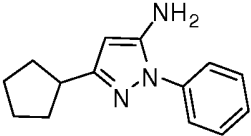
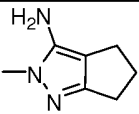
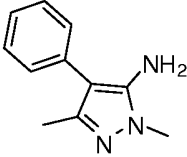
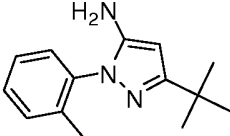
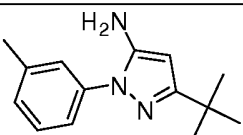
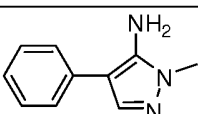
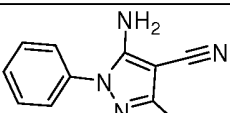
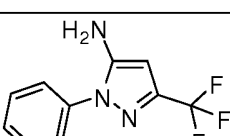
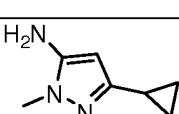
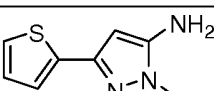
N/A = Não disponível

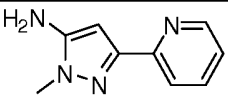
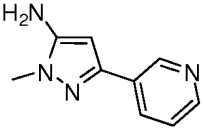
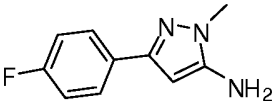
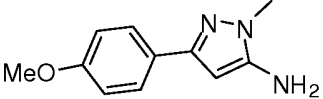
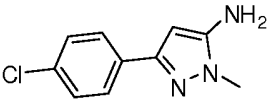
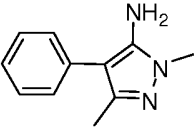
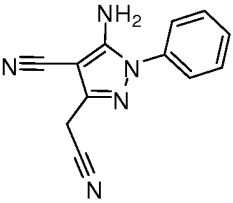
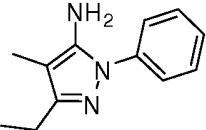
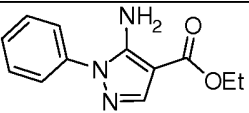
Tabela 1 fornece uma lista de intermediários pirazol comercialmente disponível que podem ser usados na síntese de compostos descritos nos Exemplos.

**Tabela 1**

<b>Pirazol</b>	<b>Vendedor/No. de catálogo</b>	<b>CAS#</b>
	Oakwood, 021512	126208-61-5
	Array BioPharma, A1075-0	N/A
	Maybridge, GK03066	1192-21-8
	Ryan Scientific, EN300-14400	89399-92-8
	Oakwood, 021516	N/A

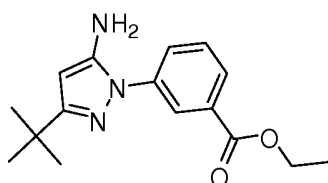
Pirazol	Vendedor/No. de catálogo	CAS#
	Alfa Aesar, AAB20095-06	118430-73-2
	Aldrich, 532223	3524-32-1
	Accela ChemBio Chem Co, SY003755	876299-97-7
	ChemImpex, 18122	778611-16-8
	Oakwood, 017105	175137-45-8
	Alfa Aesar, AAB20464-06	5356-71-8
	Aldrich, 541001	1131-18-6
	Alfa Aesar, AAA15754-06	10199-50-5
	TCI America, A0174	826-85-7
	Oakwood, 023890	N/A

Pirazol	Vendedor/No. de catálogo	CAS#
	J&W Pharmalab, 68-0035S	1187931-80-1
	VWR, EN300-09508	N/A
	ChemBridge, 4019184	885529-68-0
	ChemBridge, 4001950	N/A
	ChemImpex, 19156	337533-96-7
	ChemImpex, 19155	898537-77-4
	ChemBridge, 4006072	N/A
	Oakwood, 005982	5346-56-5
	ChemImpex, 18771	182923-55-3
	Maybridge, KM00278	118430-74-3
	Maybridge, KM00835	118430-78-7

Pirazol	Vendedor/No. de catálogo	CAS#
	ChemBridge, 4015288	N/A
	ChemBridge, 4015289	N/A
	Matrix, 020274	N/A
	Matrix, 019183	N/A
	Maybridge, KM 04038	126417-82-1
	ChemBridge, 4001950	N/A
	Lancaster, AAA17470-06	7152-40-1
	ChemBridge, 4010196	91642-97-6
	VWR, AAA13296-14	16078-71-0

N/A = Não disponível

### Intermediário P1

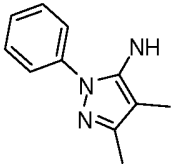
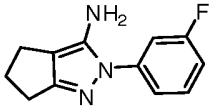
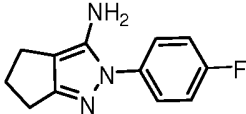
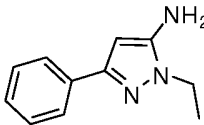
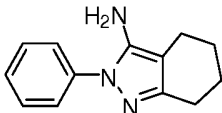


Etil 3-(5-amino-3-tert-butil-1*H*-pirazol-1-il)benzoato

A uma suspensão de etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato (500 mg, 2,31 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila (318 mg, 2,54 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 18 horas, então resfriada até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-5% MeOH/DCM para gerar o produto como um óleo amarelo (154 mg, 23% de rendimento). MS (apci)  $m/z = 288,2$  (M+H).

Os compostos na tabela 2 foram preparados pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com a cianocetona apropriada e etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato com a hidrazina apropriada.

**Tabela 2**

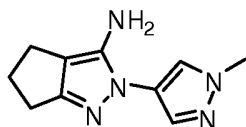
Intermediário #	Estrutura	Dados
P2		MS (apci) $m/z = 188,2$ (M+H)
P3		MS (apci) $m/z = 218,1$ (M+H)
P4		MS (apci) $m/z = 218,2$ (M+H)
P5		MS (apci) $m/z = 188,2$ (M+H)
P6		MS (apci) $m/z = 214,2$ (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Dados
P7		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P8		MS (apci) m/z = 301,0 (M+H)
P9		MS (apci) m/z = 218,1 (M+H)
P10		MS (apci) m/z = 175,2 (M+H)
P11		MS (apci) m/z = 237,3 (M+H)
P12		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P13		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P14		MS (apci) m/z = 188,2 (M+H)
P15		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P16		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P17		MS (apci) m/z = 199,0 (M+H)
P18		MS (apci) m/z = 199,1 (M+H)
P19		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)



Intermediário #	Estrutura	Dados
P20		MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)
P21		MS (apci) m/z = 232,2 (M+H)
P22		MS (apci) m/z = 204,2 (M+H)
P23		MS (apci) m/z = 206,1 (M+H)

#### Intermediário P101



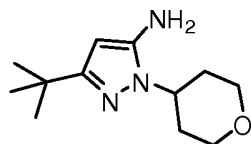
#### 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparação de di-*tert*-butil 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato: A uma solução de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (1,93 mL, 18,6 mmol) em éter (37,3 mL) resfriada a -78 °C foi adicionado nBuLi (23,3 mL, 37,3 mmol). Após agitação a -78° por 30 minutos, uma solução de di-*tert*-butil azodicarboxilato (4,29 g, 18,6 mmol) em Et<sub>2</sub>O (37,3 mL, 18,6 mmol) foi adicionado sob gotejamento. Após 1 hora, a mistura de reação foi aquecida até -20°C e extinta com gelo. Após aquecimento até temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e enxaguada com Et<sub>2</sub>O. O sólido resultante foi tomado em uma mistura de DCM e água, e a mistura foi separada em fase. A camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo para gerar o primeiro lote produto como

um sólido branco (1,64 g, 28% rendimento). Um segundo lote do produto foi recuperado do filtrado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 40-60% hexanos/EtOAc (0,51 g, 8,8% rendimento). MS (apci)  $m/z = 313,0$  (M+H).

Etapa B: Preparação de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta-[c]pirazol-3-amina: A uma solução de di-*tert*-butil 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato (103 mg, 0,330 mmol) em EtOH (1,65 mL, 0,330 mmol) foi adicionado HCl concentrado (137  $\mu$ L, 1,65 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos, então resfriada em um banho de gelo seguido por adição de 2-oxociclopentanocarbonitrila (36,0 mg, 0,330 mmol). Após agitação por 5 minutos, a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e particionada em água e DCM. Após separação de fase, a camada aquosa foi basificada (pH 10) e então extraída com DCM (3  $\times$  10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com  $MgSO_4$ , filtrados e concentrados em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-100% acetonitrila/água para gerar o produto como sólido amarelo (4,5 g, 6,7% de rendimento). MS (apci)  $m/z = 204,1$  (M+H).

### Intermediário P102



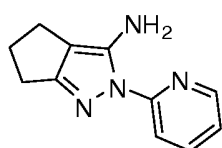
3-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-  
amina

Etapa A: Preparação de (tetrahidro-2H-piran-4-il)hidrazina

cloridrato: Uma suspensão de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,00 g, 20,0 mmol) e *tert*-butil hidrazinacarboxilato (2,64 g, 20,0 mmol) em hexanos (20,0 mL) foi refluxada por 2 horas. Após resfriamento, complexo BH<sub>3</sub>-THF (20,0 mL, 20,0 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. A mistura foi então tratada com 4 N HCl em dioxano (20,0 mL, 79,9 mmol), seguido por 3 gotas de água. Após agitação em temperatura ambiente por 1 hora, a mistura de reação foi filtrada e enxaguada com EtOAc para gerar o produto como um sólido (2,39 g, 78,4% de rendimento). MS (apci) m/z = 117,0 (M+H).

Etapa B: Preparação de 3-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para a preparação de Intermediário P1, substituindo (tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazina dicloridrato por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato para gerar o produto como um óleo amarelo (0,472 g, 99,9% rendimento). MS (apci) m/z = 224,1 (M+H).

### Intermediário P103



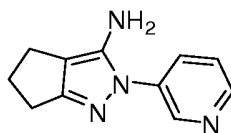
### 2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparação de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentano-carbonitrila: Uma solução de 2-hidrazinilpiridina (0,200 g, 1,83 mmol) e 2-oxociclopentanocarbonitrila (0,200 g, 1,83 mmol) em MeOH (9,16 mL) foi tratada com HCl concentrado (0,764 mL, 9,16

mmol) e refluxada por 16 horas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e então particionada em água e DCM. Após separação em fase, a camada aquosa foi lavada com DCM, basificada ( $\text{NaHCO}_3$  saturado, pH 10), e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 100% EtOAc para gerar o produto (0,289 g, 78,6% de rendimento). MS (apci)  $m/z = 201,2$  (M+H).

Etapa B: Preparação de 2-(piridin-2-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina: Uma solução de 2-(2-(piridin-2-il)hidrazono)ciclopentanocarbonitrila (0,243 g, 1,21 mmol) em EtOH (6,06 mL, 1,21 mmol) foi tratada com 6 M HCl (0,202 mL, 1,21 mmol) e refluxada por 3 dias. Após remoção do solvente, o resíduo bruto foi diluído em água, basificado ( $\text{NaHCO}_3$  saturado, pH 10) e extraído com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 50% EtOAc/hexanos para gerar o produto (0,198 g, 81,6% de rendimento). MS (apci)  $m/z = 201,2$  (M+H).

#### Intermediário P104

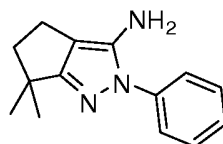


#### 2-(piridin-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Preparado pelo método descrito acima para Intermediário P103, substituindo 3-hidrazinilpiridina por 2-hidrazinil

piridina para gerar o produto título. MS (apci)  $m/z = 201,1$  (M+H).

### Intermediário P105



### 6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Etapa A: Preparação de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrila: Isobutironitrila (1,38 g, 20,0 mmol) e 1-bromo-3-cloropropano (3,46 g, 22,0 mmol) foram sequencialmente adicionados a uma solução 1 M de bis(trimetilsilil)amida lítio (20,0 mL, 20,0 mmol) sob agitação. Após agitação a 70°C por 16 horas, a mistura de reação foi extinta com água então extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas com  $MgSO_4$ , filtradas e concentradas em vácuo para gerar 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrila (2,91 g, 100% de rendimento).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3,57-3,61 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,37 (s, 6H).

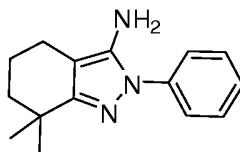
Etapa B: Preparação de 2,2-dimetilhexanodinitrila: Uma suspensão de 5-cloro-2,2-dimetilpentanonitrila (2,91 g, 20,0 mmol) e NaCN (1,57 g, 32,0 mmol) em DMF (20,0 mL) e água (1 mL) foi aquecida a 100°C por 16 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com água e refluxada por 30 minutos, então resfriada, vertida em água e agitada por 3 horas. A solução foi então extraída com  $Et_2O$ . Os extratos combinados de  $Et_2O$  foram lavados com  $H_2O$ , secos com  $MgSO_4$ , filtrados e concentrados em vácuo para gerar o produto (2,20 g, 80,7% de rendimento).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,42-2,47 (m, 2H),

1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

Etapa C: Preparação de 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrila: Uma suspensão de KOtBu (0,511 g, 4,55 mmol) em tolueno (18,4 mL) foi tratada com uma solução de tolueno (2,0 mL) de 2,2-dimetilhexanodinitrila (1,00 g, 7,34 mmol) e aquecida a 80°C por 2 horas. A mistura de reação foi então resfriada até temperatura ambiente e extinta com água. A mistura foi separada e a camada orgânica foi agitada em 2 N HCl (20 mL) por 16 horas. A mistura foi separada e a camada orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo à um sólido amarelo-branco. O sólido bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 10-40% EtOAc/hexanos, para gerar o produto (0,250 g, 24,8% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,20-3,26 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Etapa D: Preparação de 6,6-dimetil-2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenilhidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 3,3-dimetil-2-oxociclopentanocarbonitrila por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila para gerar o produto (0,192 g, 46,2% rendimento) como um sólido amarelo. MS (apci) m/z = 228,2 (M+H).

#### Intermediário P106



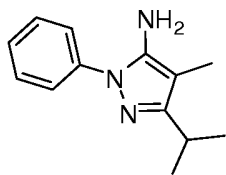
7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-amina

Etapa A: Preparação de 2,2-dimetilheptanedinitrila: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P105, Etapas A e B, substituindo 1-bromo-4-clorobutane por 1-bromo-3-cloropropano para gerar o produto (2,21 g, 73,7% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,37-2,42 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 6H), 1,36 (s, 6H).

Etapa B: Preparação de 3,3-dimetil-2-oxociclohexanocarbonitrila: Uma suspensão de K<sub>OT</sub>Bu (0,463 g, 4,13 mmol) em tolueno (16,6 mL) foi tratada com uma solução de 2,2-dimetilheptanedinitrila (1,00 g, 6,66 mmol) em tolueno (2,0 mL) e aquecida até 80 °C por 48 horas. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi extinta com água e separada em fase, e a camada orgânica foi agitada com 2 N HCl (20 mL) por 16 horas. Após separação em fase, a camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 10-20% EtOAc/hexanos para gerar o produto (0,374 g, 37,2% de rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,72-3,78 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 1,78-2,04 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Etapa C: Preparação de 7,7-dimetil-2-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-3-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenilhidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 3,3-dimetil-2-oxociclohexanocarbonitrila por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila para gerar o produto como um sólido quase branco (0,490 g, 54,2% rendimento, 66% pureza). MS (apci)  $m/z$  = 242,2 (M+H).

#### **Intermediário P107**

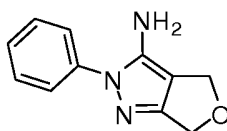


### 3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 2,4-dimetil-3-oxopentanonitrila: A uma solução de propiononitrila (518 mg, 9,40 mmol) em THF (50 mL, 7,83 mmol) a -78 °C sob N<sub>2</sub> foi lentamente adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em THF) (7,83 mL, 7,83 mmol). Após 30 minutos, metil isobutirato (0,898 mL, 7,83 mmol) foi adicionado sob gotejamento, e a mistura de reação foi aquecida a 0 °C. Um precipitado amarelo se formou, a mistura de reação foi agitada por 1 hora, então diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) para dissolver os sólidos. A mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (25 mL), e a fase aquosa básica foi acidificada com 2M HCl (5 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para gerar o produto (421 mg, 42,9% rendimento)

Etapa B: Preparação de 3-isopropil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenil hidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com 2,4-dimetil-3-oxopentanonitrila para gerar o produto como um xarope amarelo (0,587 g, 81,1% rendimento). MS (apci) m/z = 216,2 (M+H).

### **Intermediário P108**





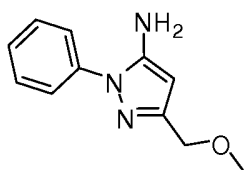
### 2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina

#### Etapa A: Preparação de 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrila:

A uma suspensão de KOtBu (996,6 mg, 8,881 mmol) em THF (640,4 mg, 8,881 mmol) resfriada a 0 °C foi adicionado sob gotejamento metil 2-hidroxiacetato (675,7 µL, 8,881 mmol) e agitada por 10 minutos. A acrilonitrila (589,1 µL, 8,881 mmol) foi então adicionada e a reação agitada em temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (25 mL) para remover qualquer éter inicial. A fase aquosa básica foi acidificada com 2M HCl (5 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para gerar um óleo marrom (446 mg, 45,2% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,63 (t, 1H), 4,24 (t, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,57 (t, 1H).

Etapa B: Preparação de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenil hidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com 4-oxotetrahidrofuran-3-carbonitrila para gerar o produto como um xarope vermelho-marrom (182 mg, 22,5% rendimento). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

#### **Intermediário P109**

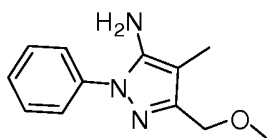


### 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 4-metoxi-3-oxobutanenitrila: A uma solução de metil 2-metoxiacetato (0,4753 mL, 4,803 mmol) em THF (20 mL, 4,803 mmol) a -78 °C sob N<sub>2</sub> foi adicionado acetonitrila (0,3033 mL, 5,763 mmol), seguido por bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em THF) (4,803 mL, 4,803 mmol). Após agitação 1 hora, a mistura de reação foi aquecida a 0 °C e agitada por 1 hora. A mistura de reação foi então diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL), lavada com Et<sub>2</sub>O (25mL), então neutralizada com 2 M HCl (1,5 mL). Esta foi extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para gerar o produto (169 mg, 31,1% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,46 (s, 3H)

Etapa B: Preparação de 3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenil hidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com 4-metoxi-3-oxobutanenitrila para gerar o produto como um resíduo amarelo pálido (6,0 mg, 2,0% rendimento). MS (apci) m/z = 204,0 (M+H).

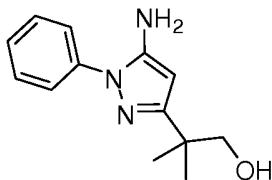
### Intermediário P110



### 3-(metoximetil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o método como descrito para o Intermediário P109, substituindo acetonitrila com propionitrila para gerar o produto como um resíduo laranja. MS (apci) m/z = 218,0 (M+H).

## Intermediário P111



### 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

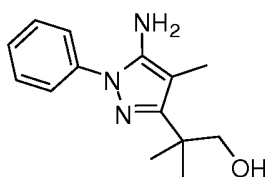
Etapa A: Preparação de metil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpropanoato: Metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (1,000 g, 7,567 mmol), TBDMS-Cl (1,140 g, 7,567 mmol) e imidazol (0,5666 g, 8,323 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 mL, 7,567 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL) e extraída com EtOAc (2 x 25mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para gerar o produto (1,92 g, 103% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Etapa B: Preparação de 5-(tert-butildimetilsililoxi)-4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila: Preparado de acordo com o método como descrito para Intermediário P109, substituindo metil 2-metoxiacetato com metil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpropanoato para gerar o produto como um resíduo amarelo pálido. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa C: Preparação de 2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo fenil hidrazina por etil 3-

hidrazinilbenzoato cloridrato e 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com metil 3-(tert-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpropanoato para gerar o produto como um xarope amarelo (74 mg, 66% rendimento). MS (apci)  $m/z = 232,2$  (M+H).

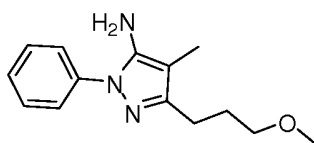
#### Intermediário P112



2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P111, substituindo acetonitrila com propionitrila para gerar o produto como um resíduo amarelo. MS (apci)  $m/z = 246,2$  (M+H).

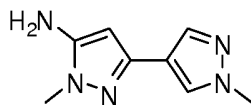
#### Intermediário P113



3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109, substituindo metil 2-metoxiacetato com metil 4-metoxibutanoato e substituindo acetonitrila com propionitrila na Etapa A para gerar o produto como um xarope laranja-marrom. MS (apci)  $m/z = 246,1$  (M+H).

#### Intermediário P114

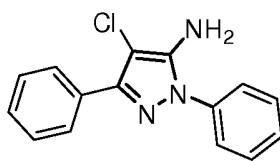


### 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila: Uma solução de etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (500 mg, 3,24 mmol), tolueno (7,50 mL, 70,4 mmol), e acetonitrila (346  $\mu$ L, 6,49 mmol) foi tratada em uma porção com KOtBu (1092 mg, 9,73 mmol) para gerar uma solução nebulosa. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por uma hora, e foi determinada para ser completa por análise HPLC. A mistura foi tratada com água (7,5 mL) e agitada por 1 minuto, então acidificada com 3M HCl (3027  $\mu$ L, 9,08 mmol) para pH 5,5-6. A camada aquosa foi extraída com etil acetato (3 x 5 mL) e os extratos orgânicos combinados foram concentrados em vácuo para gerar um óleo viscoso amarelo, que completamente solidificou na colocação sob alto vácuo para gerar o produto (102 mg, 21,1% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 2H)

Etapa B: Preparação de 1,1'-dimetil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo metil hidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e substituindo 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila para gerar o produto como um sólido branco marfim (45 mg, 44,6% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 178,1 (M+H).

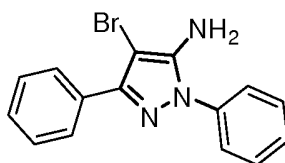
### **Intermediário P115**



#### 4-cloro-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

A uma solução de 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina (Tabela 1; 0,100 g, 0,425 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionado N-clorosuccinimida (0,0568 g, 0,425 mmol). A solução amarela pálida foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, então concentrada em vácuo e purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 20% EtOAc/Hexanos para gerar o produto como um óleo marrom claro (0,10 g, 87% rendimento). MS (apci)  $m/z = 270,0$  (M+H).

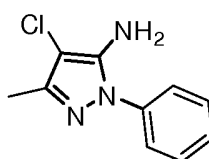
#### **Intermediário P116**



#### 4-bromo-1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P115, substituindo N-cloro succinimida com N-bromo-succinimida. MS (apci)  $m/z = 313,9$  (M+H).

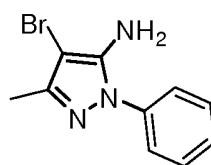
#### **Intermediário P117**



#### 4-cloro-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P115, substituindo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina com 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. MS (apci)  $m/z = 207,9$  (M+H).

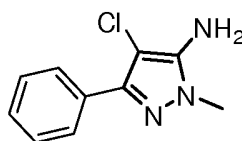
#### **Intermediário P118**



#### 4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P117, substituindo N-cloro succinimida com N-bromo-succinimida. MS (apci)  $m/z = 251,9$  (M+H).

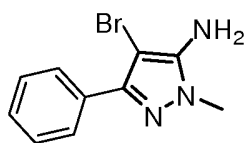
#### **Intermediário P119**



#### 4-cloro-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P115, substituindo 1,3-difenil-1H-pirazol-5-amina com 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina (Tabela 1). MS (apci)  $m/z = 208,0$  (M+H).

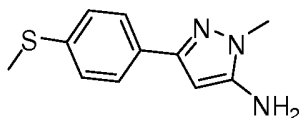
#### **Intermediário P120**



4-bromo-1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P119, substituindo N-cloro succinimida com N-bromo-succinimida. MS (apci)  $m/z = 251,9$  (M+H).

**Intermediário P121**



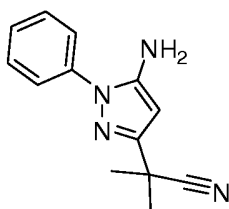
1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrila: A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral) (154 mg, 3,84 mmol) em dioxano (25,0 mL, 2,74 mmol) foi adicionado acetonitrila (0,217 mL, 4,12 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então tratada com metil 4-(metiltio)benzoato (500 mg, 2,74 mmol) e aquecida em refluxo por 15 horas. A suspensão foi resfriada, então diluída com água (25 mL) e lavada com Et<sub>2</sub>O (25 mL). A camada aquosa foi neutralizada com 2M HCl (1,8 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 0-5% MeOH/DCM para gerar o produto (317 mg, 60,4% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).



Etapa B: Preparação de 1-metil-3-(4-(metiltio)fenil)-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito no Intermediário P1, substituindo metilhidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e substituindo 3-(4-(metiltio)fenil)-3-oxopropanonitrila por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila para gerar o produto como um sólido amarelo (0,307 g, 96,7% rendimento). MS (apci) m/z = 220,0 (M+H).

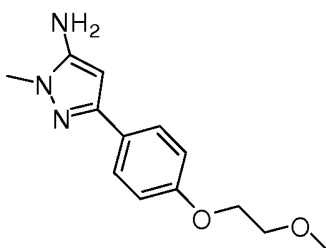
#### Intermediário P122



#### 2-(5-amino-1-phenyl-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropanonitrila

Preparado de acordo com o procedimento para o Intermediário P121, substituindo metil 4-(metiltio)benzoato com etil 2-ciano-2-metilpropanoato na Etapa A e fenil hidrazina cloridrato por metil hidrazina na Etapa B. MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

#### Intermediário P123



#### 3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 3-(4-(benziloxi)fenil)-3-oxopropanonitrila: Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P121, substituindo metil 4-(metiltio)benzoato com metil 4-(benziloxi)benzoato na Etapa A.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (d, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,00 (s, 2H).

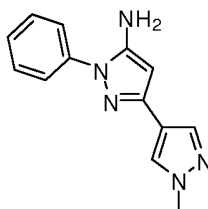
Etapa B: Preparação de 3-(4-(benziloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo metilhidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato e 3-(4-(benziloxi)fenil)-3-oxopropanonitrila por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila para gerar o produto como um sólido amarelo. MS (apci)  $m/z$  = 280,1 (M+H).

Etapa C: Preparação de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol: A uma solução de 3-(4-(benziloxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (47 mg, 0,17 mmol) em EtOH (5,0 mL) foi adicionado 5% Pd/C (9,0 mg, 0,0084 mmol) e agitada em balão de  $\text{H}_2$  por 17 horas. A mistura de reação foi filtrada por Celite®, enxaguada com EtOH e concentrada em vácuo para gerar o produto (28 mg, 88% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 190,1 (M+H).

Etapa D: Preparação de 3-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: A uma solução de 4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol (14 mg, 0,074 mmol) em DMSO (0,50 mL, 7,0 mmol) foi adicionado  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (48 mg, 0,15 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (9,7  $\mu\text{L}$ , 0,10 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 horas, então diluída com água (10 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 mL), secos com  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados para gerar o produto bruto (22 mg, 120% rendimento). O produto bruto foi usado sem

purificação em etapas subsequentes. MS (apci)  $m/z = 248,0$  (M+H).

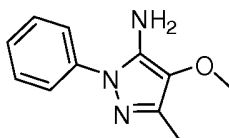
#### Intermediário P124



1'-metil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário P114, substituindo metilhidrazina com fenilhidrazina na Etapa B. MS (apci)  $m/z = 240,0$  (M+H).

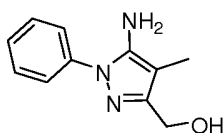
#### Intermediário P125



4-metoxi-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o procedimento para o Intermediário P121, substituindo metil 4-(metiltio)benzoato com etil acetato e substituindo acetonitrila com 2-metoxiacetonitrila na Etapa A e fenil hidrazina cloridrato por metil hidrazina na Etapa B. MS (apci)  $m/z = 204,0$  (M+H).

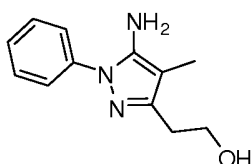
#### Intermediário P126



(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

Preparado de acordo com o procedimento para o Intermediário P112, substituindo metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato com etil 2-hidroxiacetato na Etapa A. MS (apci)  $m/z = 204,1$  (M+H).

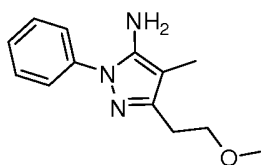
**Intermediário P127**



2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol

Preparado de acordo com o procedimento para o Intermediário P112, substituindo metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato com metil 3-hidroxipropanoato na Etapa A. MS (apci)  $m/z = 218,0$  (M+H).

**Intermediário P128**



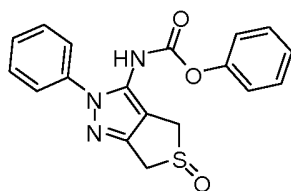
3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanonitrila:  
A uma suspensão de NaNH<sub>2</sub> (50% em peso de suspensão em tolueno)

(330 mg, 4,23 mmol) em THF (25 mL, 4,23 mmol) sob N<sub>2</sub> a -78 °C foi adicionado propiononitrila (0,448 mL, 6,35 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. Metil 3-metoxipropanoato (0,495 mL, 4,23 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a -78 °C por 1 hora, então a 0 °C por 2,5 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL) e lavada com Et<sub>2</sub>O (25 mL). A fase aquosa básica foi neutralizada com 2M HCl (1,6 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto como um óleo verde pálido (171 mg). A mistura bruta foi tomada diretamente na etapa seguinte.

Etapa B: Preparação de 3-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P1, substituindo 5-metoxi-2-metil-3-oxopentanonitrila por 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila e substituindo fenilhidrazina cloridrato por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato para gerar o produto como um sólido amarelo (56 mg, 20% rendimento). MS (apci) m/z = 232,0 (M+H).

### Intermediário P129

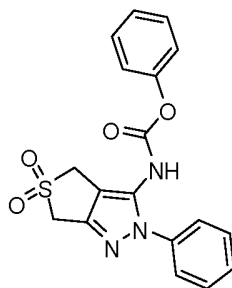


Fenil (5-oxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato

Uma solução de THF (4 mL) de fenil 2-fenil-4,6-dihidro-2H-

tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato (Intermediário P130, Etapa B; 50 mg, 0,15 mmol) foi resfriada até -50 °C com um banho de gelo seco externo/MeCN e tratada com uma solução de THF (2 mL) de ácido 3-clorobenzoperoxoico (33 mg, 0,13 mmol). Após agitação por 1 hora, a mistura foi extinta com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e água, extraída com EtOAc, lavada com NaHCO<sub>3</sub> e salmoura, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para gerar o produto que foi diretamente na etapa seguinte sem outra purificação. MS (apci) m/z = 354,1 (M+H).

### Intermediário P130



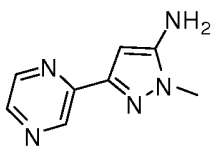
Fenil (5,5-dioxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato

Etapa A: Preparação de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina: Uma suspensão de 4-oxotetrahidrothiophene-3-carbonitrila (1,00 g, 7,86 mmol) e fenilhidrazina cloridrato (1,25 g, 8,65 mmol) em EtOH absoluto (40 mL) foi refluxado por 2 horas. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo sólido branco foi triturado com 1 N NaOH (40 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com 0,1 N NaOH, água, e hexanos (aprox. 10 mL cada) então seco em alto vácuo para gerar o produto como sólido branco (1,6 g, 95% rendimento). MS (apci pós) m/z = 218,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de fenil 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato. A uma suspensão de 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-amina (500 mg, 2,30 mmol) em EtOAc (10 mL) foi adicionado NaOH (2M aq, 2,3 mL, 4,60 mmol), seguido por sob gotejamento adição de fenil carbonocloridrato (0,400 mL, 3,22 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 2 horas, outra porção de fenil carbonocloridrato (0,16 mL, 1,3 mmol) foi adicionada sob gotejamento, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 mL) e separada em fase. A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O, salmoura (25 mL cada), então seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 5-70% acetonitrila/água para gerar o produto como sólido branco (0,5 g, 64% rendimento). MS (apci pós) m/z = 338,1 (M+H).

Etapa C: Preparação de fenil (5,5-dioxido-2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-il)carbamato. A uma solução turva de fenil 2-fenil-4,6-dihidro-2H-tieno[3,4-c]pirazol-3-ilcarbamato (50 mg, 0,15 mmol) em DCM (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado MCPBA (91 mg, 0,37 mmol, 70-75% complexo de água), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. A mistura foi então diluída com DCM (3 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (3 × 2 mL) e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso saturado (3 × 2 mL). A camada orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto título como sólido espumoso amarelado claro (31 mg, 57% rendimento, 95% puro). MS (apci pós) m/z = 371,0 (M+H).

### **Intermediário P132**



### 1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

#### Etapa A: Preparação de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrila:

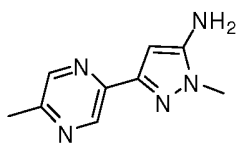
A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 81,1 mg, 2,03 mmol) em dioxano (15 mL) foi adicionado acetonitrila (0,114 mL, 2,17 mmol), seguido por metil pirazina-2-carboxilato (200 mg, 1,45 mmol) e a reação aquecida em refluxo por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (25 mL). A fase aquosa foi neutralizada com 2M aquoso HCl (0,7 mL), então extraída com 10% MeOH/DCM (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto como um xarope laranja (134 mg, 62,9% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,32 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H).

#### Etapa B: Preparação de 1-metil-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina:

A uma suspensão de 3-oxo-3-(pirazin-2-il)propanonitrila (67,0 mg, 0,455 mmol) em EtOH (5 mL) foi adicionado metilhidrazina (0,024 mL, 0,455 mmol). A mistura de reação foi refluxada por 15 horas, então concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-5% MeOH/DCM para gerar o produto como um resíduo marrom (33 mg, 41% rendimento). MS (apci) m/z = 176,2 (M+H).

### **Intermediário P133**

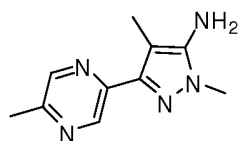




1-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P107, substituindo metil isobutirato na Etapa A com metil 5-metilpirazina-2-carboxilato e propionitrila com acetonitrila para gerar 3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrila. Na Etapa B, fenilhidrazina foi substituída por metilhidrazina para gerar o pirazol título. MS (apci)  $m/z = 190,2$  (M+H).

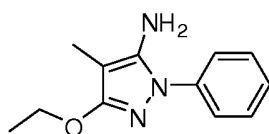
**Intermediário P134**



1,4-dimetil-3-(5-metilpirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Preparado pelo método como descrito para o Intermediário P107, substituindo metil isobutirato na Etapa A com metil 5-metilpirazina-2-carboxilato para gerar 2-metil-3-(5-metilpirazin-2-il)-3-oxopropanonitrila. na Etapa B, fenilhidrazina foi substituída por metilhidrazina para gerar o composto título. MS (apci)  $m/z = 204,1$  (M+H).

**Intermediário P135**



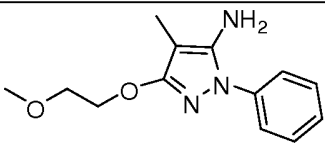
3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Uma mistura de etil 2-cianopropanoato (5,0 g, 46 mmol) e fenilhidrazina (5,9 g, 46 mmol) em dioxano (10 mL) foi aquecida a 110 °C por 17 horas. O material bruto foi resfriado até temperatura ambiente, concentrado, e triturado com EtOH frio e Et<sub>2</sub>O. O sólido resultante foi filtrado, lavado com Et<sub>2</sub>O, e seco sob vácuo para gerar o produto como um sólido branco (3,4 g, 39% rendimento). MS (apci) m/z = 190,0 (M-H).

Etapa B: Preparação de 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A uma suspensão de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (10,0 g, 52,9 mmol) em DMF (100 mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,6 g, 106 mmol) e bromoetano (4,34 mL, 58,1) em temperatura ambiente. Após agitação por 17 horas, a mistura de reação foi tratada com EtOAc e lavada com água (3x, para gerar o produto N-alquilação) e salmoura, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada, e concentrada para gerar o produto (5,35 g, 47% rendimento). MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

Os compostos na tabela 3 foram preparados pelo método como descrito para o Intermediário P135, substituindo bromoetano com o haleto de alquil apropriado ou alquil metanosulfonato.

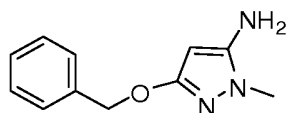
**Tabela 3**

Intermediário #	Estrutura	Dados
P200		MS (apci) m/z = 248,1 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Dados
P201		MS (apci) m/z = 204,1 (M+H)
P202		MS (apci) m/z = 229,0 (M+H)
P203		MS (apci) m/z = 348,1 (M+H)
P204		MS (apci) m/z = 310,0 (M+H)
P205		MS (apci) m/z = 236,1 (M+H)
P206		MS (apci) m/z = 264,0 (M+H)
P207		MS (apci) m/z = 260,1 (M+H)
P208		MS (apci) m/z = 274,1 (M+H)
P209		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)
P210		MS (apci) m/z = 262,1 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Dados
P211		MS (apci) m/z = 362,0 (M+H)
P212		MS (apci) m/z = 304,1 (M+H)

### Intermediário P136



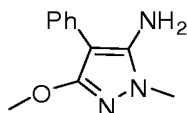
#### 3-(benziloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: A uma suspensão de etil 2-ciano-2-fenilacetato (2,56 g, 13,3 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado sob gotejamento metilhidrazina (1,09 mL, 19,9 mmol). A reação foi aquecida a 85 °C por 15 horas. A mistura de reação foi resfriada até 0 °C e filtrada. O sólido resultante foi lavado com EtOH frio (20 mL) e Et<sub>2</sub>O (20 mL) para gerar o produto desejado (2,10 g, 83,7% rendimento). MS (apci) m/z = 190,2 (M+H)

Etapa B: Preparação de 3-(benziloxi)-1-metil-1H-pirazol-5-amina: Uma suspensão de 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,35 g, 3,1 mmol), Benzil cloreto (0,43 g, 3,4 mmol), e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 9,3 mmol) em DMF (4 mL) foi aquecida a 70 °C por 17 horas. Após resfriamento, a mistura de reação foi tratada com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca com MgSO<sub>4</sub>, e concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado

por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 2-6% MeOH/DCM para gerar o composto título (0,16 g, 25% rendimento). MS (apci)  $m/z = 204,0$  (M+H).

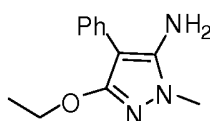
#### Intermediário P137



#### 3-metoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

A uma suspensão de 5-amino-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Etapa A da preparação de Intermediário P136; 208 mg, 1,10 mmol) e  $K_2CO_3$  (456 mg, 3,30 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado sob gotejamento iodometano (172 mg, 1,21 mmol). A mistura de reação foi agitada por 15 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 33% EtOAc/Hexanos para gerar o pirazol título (66,0 mg, 30,4% rendimento). MS (apci)  $m/z = 204,1$  (M+H).

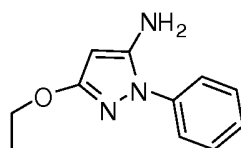
#### Intermediário P138



#### 3-etoxi-1-metil-4-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado como descrito no Intermediário P137, substituindo iodometano com iodoetano na Etapa B para gerar o composto título. MS (apci)  $m/z = 218,2$  (M+H).

#### Intermediário P139

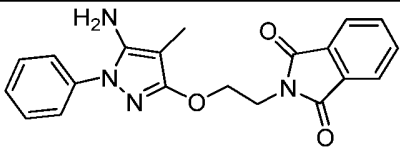
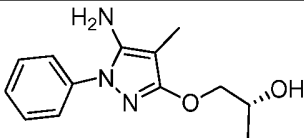
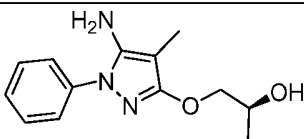
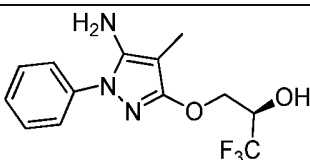
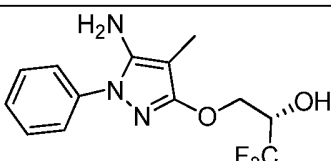
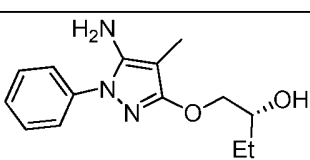


3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

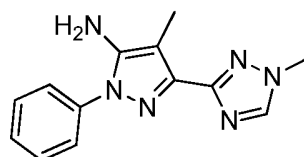
Preparado de acordo com o procedimento descrito para o Intermediário 135, substituindo etil-2-cianopropanoato com etil-2-cianoacetato na Etapa A. MS (apci)  $m/z = 204,0$  (M+H).

Os compostos na tabela seguinte foram preparados pelo método como descrito para o Intermediário P135, substituindo bromoetano com o haleto aquil apropriado, alquil metanosulfonato ou epóxido.

Intermediário #	Estrutura	MS (apci) $m/z$
P140		286,1 (M+H)
P141		303,1 (M+H)
P142		262,1 (M+H)
P143		402,2 (M+H)
P144		276,1 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	MS (apci) m/z
P145		363,1 (M+H)
P146		248,1 (M+H)
P147		248,1 (M+H)
P148		302,1 (M+H)
P149		302,1 (M+H)
P150		262,1 (M+H)

### Intermediário 151



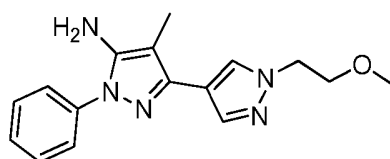
1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina

Etapa A: Preparação de metil 1-metil-1H-1,2,4-triazole-3-carboxilato: A uma suspensão agitada de NaH (60% dispersão

de óleo, 0,346 g, 8,66 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado sob gotejamento A uma solução de metil 1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxilato (1,00 g, 7,87 mmol) em DMF (20 mL) a 0 °C sob nitrogénio. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. MeI (0,982 mL, 15,7 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi vertida em água fria e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (3:1 hexanos/EtOAc) para gerar o composto título (0,380 g, 34% rendimento) como um sólido branco. MS (apci)  $m/z$  = 142,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 1'-(2-metoxietil)-1-fenil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5-amina: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109, usando metil 1-metil-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxilato como uma substituição para metil 2-metoxiacetato, e substituindo propionitrila por acetonitrila na Etapa A. MS (apci)  $m/z$  = 255,1 (M+H).

### Intermediário 152

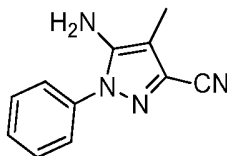


1'-(2-metoxietil)-4-metil-1-fenil-1*H*,1'*H*-[3,4'-bipirazol]-5-amina

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109, usando etil 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato como uma substituição para metil 2-metoxiacetato, e substituindo propionitrila por acetonitrila na Etapa A.



### Intermediário 153

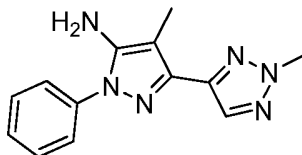


#### 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrila

A uma solução agitada de anilina (2,02 g, 21,7 mmol) em 6 N HCl (22 mL) foi adicionado sob gotejamento A uma solução de NaNO<sub>2</sub> (1,50 g, 21,7 mmol) em água (20 mL) a 0-5 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 15 minutos. Ácido acético (10 mL) foi adicionado. Esta solução foi adicionada sob gotejamento A uma solução agitada de etil 2,3-dicianobutanoato (Preparado de acordo com o procedimento descrito em *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 3345

- 3356, 3,60 g, 21,7 mmol) em ácido acético (12 mL) e água (18 mL) a 0 °C. Após agitação por 1 hora, hidróxido de amônio concentrado (50 mL) foi adicionado sob gotejamento seguido por THF (50 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (3:1 hexanos/EtOAc) para gerar o composto título (2,95 g, 69% de rendimento). MS (apci) m/z = 198,9 (M+H).

### Intermediário 155

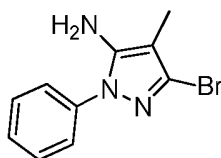


4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de etil 2-metil-2H-1,2,3-triazole-4-carboxilato: Uma mistura de etil 2H-1,2,3-triazole-4-carboxilato (2,00 g, 14,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,53 g, 25,5 mmol) e iodeto de metil (3,54 mL, 56,7 mmol) em acetonitrila (40 mL) foi agitada a 50 °C sob nitrogénio durante a noite. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura foi filtrada por Celite®. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (4:1 hexano/EtOAc) para gerar o composto título (0,780 g, 35% rendimento). MS (apci) m/z = 156,0 (M+H).

Etapa B: Preparação de 4-metil-3-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109 usando etil 2-metil-2H-1,2,3-triazole-4-carboxilato como uma substituição para metil 2-metoxiacetato, e substituindo propionitrila por acetonitrila na Etapa A. MS (apci) m/z = 254,9 (M+H).

**Intermediário 156**

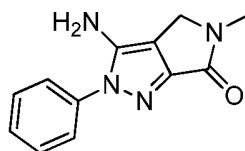


3-bromo-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina:

A uma solução agitada de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário P135, Etapa A, 1,00 g, 5,29 mmol) em MeCN (20 mL) foi adicionado POBr<sub>3</sub> (2,27 g, 7,93 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 3 horas. A

reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tomado em DCM. Solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado foi cuidadosamente adicionada. A camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (1:2 hexano/EtOAc para gerar o composto título (0,23g, 17% de rendimento). MS (apci) m/z = 251,8 (M+H).

### Intermediário 157



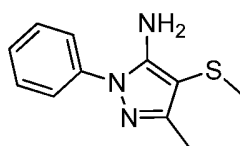
#### 3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona

Etapa A: Preparação de etil 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato: A uma solução agitada de etil 5-amino-4-formil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (Preparado de acordo com o procedimento descrito em *J. Heterocíclico Chemistry*, **2010**, 47, p. 287-291, 142 mg, 0,548 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado 2,0 M MeNH<sub>2</sub> em THF (0,822 mL, 1,64 mmol). Duas gotas de ácido acético foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. MeOH (0,4 mL) foi adicionado seguido por NaBH<sub>4</sub> (31 mg, 0,82 mmol) em porções. A reação foi extinta por adição lenta de água. A mistura foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas. O bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. MS (apci) m/z = 275,0 (M+H).

Etapa B: Preparação de 3-amino-5-metil-2-fenil-4,5-

dihidropirrólo[3,4-c]pirazol-6(2H)-ona: A uma solução agitada de etil 5-amino-4-((metilamino)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (bruto, 65 mg, 0,24 mmol) em MeOH (0,5 mL) e THF (0,5 mL) foi adicionado 2 N NaOH (0,24 mL, 0,47 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas e então concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado água. O pH foi ajustado para 4-5 usando 1 N HCl. Água foi evaporada sob pressão reduzida. O ácido bruto (58 mg) foi dissolvido em DMF (3 mL). Et<sub>3</sub>N (66 µL, 0,47 mmol) foi adicionado seguido por EDCI (90 mg, 0,47 mmol) e HOBT (32 mg, 0,24 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então particionada entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (2% MeOH in DCM) para gerar o composto título (15 mg, 28%) como um sólido branco. MS (apci) m/z = 228,9 (M+H).

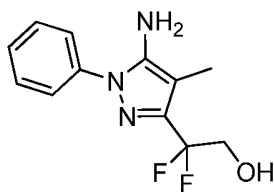
#### Intermediário 158



#### 3-metil-4-(metiltio)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109, substituindo metil 2-metoxiacetato com etil acetato e substituindo acetonitrila com 2-(metiltio)acetonitrila na Etapa A para gerar o produto como um óleo marrom. MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

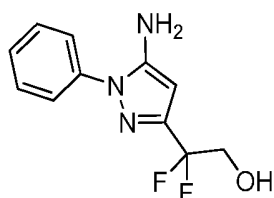
#### Intermediário 159



2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoretanol

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P111, substituindo acetonitrila com propionitrila e substituindo metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato com etil 2,2-difluor-3-hidroxipropanoato para gerar o produto como um sólido amarelo. MS (apci) m/z = 254,1 (M+H).

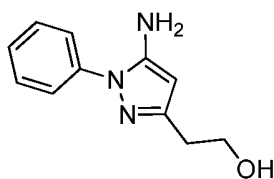
**Intermediário 160**



2-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2,2-difluoretanol

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P111, substituindo metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato com etil 2,2-difluor-3-hidroxipropanoato para gerar o produto como um sólido amarelo. MS (apci) m/z = 240,0 (M+H).

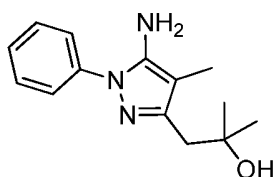
**Intermediário 161**



2-(5-amino-1-phenyl-1H-pirazol-3-yl)etanol

Preparado de acordo com o método descrito na Intermediário P111, substituindo metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato com metil 3-hidroxipropanoato na Etapa A. MS (apci)  $m/z = 204,1$  (M+H).

**Intermediário 162**



1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-yl)-2-metilpropan-2-ol

Etapa A: Preparação de etil 3-hidroxi-3-metilbutanoato: A uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em THF) (100 mL, 100 mmol) em THF (100 mL) sob N<sub>2</sub> e resfriada a -78 °C foi adicionado acetato de etila (9,74 mL, 100 mmol). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos, e então acetona (8,81 mL, 120 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos, e então extinta com HCl (2M aquoso, 70 mL, 140 mmol) e deixada aquecer até temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (2 x 150 mL). As fases orgânicas foram combinados e lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (2 x 50 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas para gerar o produto como um óleo amarelo (12,8 g, 88% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,18 (q, 3H), 2,49 (s, 2H),

1,29 (m, 9H).

Etapa B: Preparação de 5-hidroxi-5-metil-3-oxohexanonitrila:

A uma solução de propionitrila (1,77 mL, 30,5 mmol) em THF (100 mL) sob N<sub>2</sub> a -78 °C foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em THF) (27,9 mL, 27,9 mmol). Agitada 1 hora, então etil 3-hidroxi-3-metilbutanoato (1,86 g, 12,7 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 1 hora, então agitada a 0 °C por 1,5 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (100 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa básica foi neutralizada com HCl (6M aquoso, 4,5 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 75 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (75 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para gerar o produto como um óleo amarelo pálido (1,24 g, 63% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,54 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

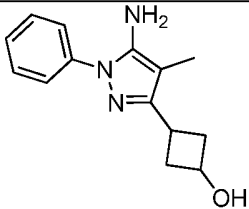
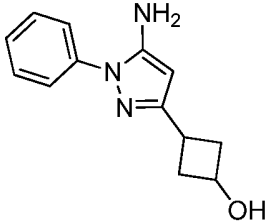
Etapa C: Preparação de 1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpropan-2-ol: A uma suspensão de fenilhidrazina (0,793 mL, 7,99 mmol) e HCl (5-6M em iPrOH, 1,60 mL, 7,99 mmol) em EtOH (25 mL) foi adicionada uma solução de 5-hidroxi-2,5-dimetil-3-oxohexanonitrila (1,24 g, 7,99 mmol) em EtOH (25 mL). A mistura de reação foi refluxada por 17 horas, então resfriada até temperatura ambiente, diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL), extraída 10:90 MeOH/DCM (3 x 25 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. Purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 0-75% acetona/hexanos para gerar o composto título como um óleo laranja (1,13 g, 58% rendimento). MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

Os seguintes intermediários pirazol foram preparados de

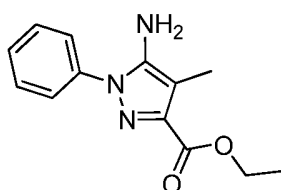
acordo com o método usado para a preparação de Intermediário 162, Etapas B e C, usando o material de partida apropriado. Para a preparação de Intermediários 168 e 169, o material de partida (adquirido de Oakwood) foi uma mistura de cis e trans diastereoisômeros.

Intermediário #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
163		1-(5-amino-1- fenil-1H- pirazol-3-il)-2- metilpropan-2-ol	232, 1 (M+H)
164		(S)-1-(5-amino- 4-metil-1-fenil- 1H-pirazol-3- il)propan-2-ol	232, 1 (M+H)
165		(S)-1-(5-amino- 1-fenil-1H- pirazol-3- il)propan-2-ol	218, 1 (M+H)
166		(R)-1-(5-amino- 4-metil-1-fenil- 1H-pirazol-3- il)propan-2-ol	232, 1 (M+H)
167		(R)-1-(5-amino- 1-fenil-1H- pirazol-3- il)propan-2-ol	218, 1 (M+H)



Intermediário #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
168		3-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	244,1 (M+H)
169		3-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)ciclobutanol	230,1 (M+H)

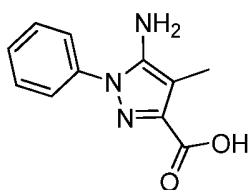
#### Intermediário 170



#### etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato

Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P109, substituindo metil 2-metoxiacetato com oxalato dietil e substituindo acetonitrila com propionitrila na Etapa A para gerar o produto como um sólido amarelo. MS (apci) m/z = 246,1 (M+H).

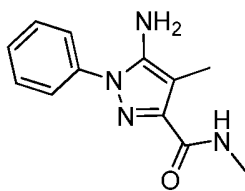
#### Intermediário 171



#### Ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

A uma solução de etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (Intermediário 170, 1,52 mg, 6,21 mmol) em THF (12 mL) e MeOH (6 mL) foi adicionado LiOH (2M aq, 9,31 mL, 18,6 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então parcialmente concentrada sob pressão reduzida, então neutralizada com 6M HCl (3,2 mL), extraída com 10:90 MeOH/DCM (3 x 25 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para gerar o composto título como um sólido amarelo (1,3 g, 96% rendimento) MS (apci) m/z = 218,1 (M+H).

#### **Intermediário 172**

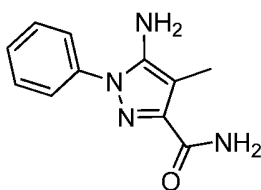


#### 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

A uma solução de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermediário 171, 223 mg, 1,02 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionados DIEA (0,71 mL, 4,10 mmol), metanamina cloridrato (138 mg, 2,05 mmol), DMF (2 mL), e então HATU (428 mg, 1,13 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas e então

parcialmente concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 5-60% acetonitrila/água para gerar o composto título como um sólido amarelo (182 mg, 77% rendimento). MS (apci)  $m/z = 231,1$  ( $M+H$ ).

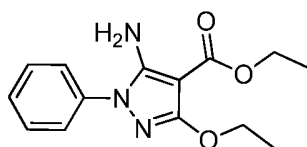
#### Intermediário 173



#### 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrila (150 mg, 0,757 mmol) em  $H_2SO_4$  concentrado (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura de reação foi resfriada e neutralizada por adição de NaOH aquoso (2M, 11 mL), então extraída 10% MeOH/DCM (5 x 10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos ( $MgSO_4$ ), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para gerar o composto título como um sólido branco (151 mg, 95% rendimento). MS (apci)  $m/z = 239,1$  ( $M+Na$ ).

#### Intermediário 174



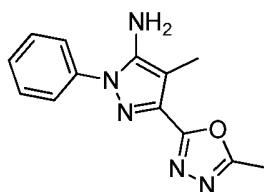
#### etil 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato

Etapa A: Preparação de dietil 2-cianomalonate: A uma

suspensão de NaH (60% em peso em óleo mineral, 499 mg, 12,49 mmol) em THF (100 mL) sob N<sub>2</sub> a 0 °C foi adicionado dietil malonato (1,90 mL, 12,49 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então resfriada até 0 °C e brometo cianico (5M em MeCN, 2,5 mL, 12,49 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL), extraída com Et<sub>2</sub>O (50 mL). A fase aquosa foi neutralizada com HCl (2M aq, 3 mL) então extraída com DCM (2 x 50 mL). Os extratos de DCM combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados para gerar o produto como um óleo amarelo (837 mg, 36% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (s, 1H), 4,35 (q, 4H), 1,35 (t, 6H).

Etapa B: Preparação de etil 5-amino-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxilato: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P135, substituindo etil 2-cianopropanoato com dietil 2-cianomalonate na Etapa A para gerar o produto como um xarope amarelo (400 mg, 32% rendimento). MS (apci) m/z = 276,1 (M+H).

### Intermediário 175



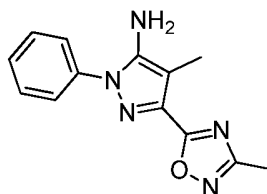
4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida: A uma solução de ácido 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (Intermediário 171,

93 mg, 0,428 mmol) em DCM (5 mL) e DIEA (0,149 mL, 0,856 mmol) foi adicionado isobutil carbonocloridrato (0,061 mL, 0,471 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então acetohidrazida (48 mg, 0,642 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (10 mL), extraída em DCM (2 x 10 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto como um sólido amarelo (119 mg, 101% rendimento). MS (apci) m/z = 274,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Uma mistura de N'-acetil-5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbohidrazida (117 mg, 0,428 mmol) e POCl<sub>3</sub> (0,5 mL) foi aquecida em um tubo de pressão a 90 °C por 1 hora. A mistura de reação foi transferida a um funil de separação com EtOAc (5 mL), então diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (20 mL), extraída com EtOAc (2 x 15 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 0-75% acetona/hexanos para gerar o composto título como um sólido amarelo (19,6 mg, 18% rendimento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

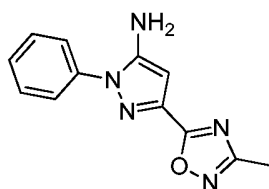
### Intermediário 176



4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 36 mg, 0,897 mmol) em THF (5 mL) sob N<sub>2</sub> foi adicionado N-hidroxiacetimidamida (66 mg, 0,897 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 1 hora, então resfriada até temperatura ambiente e etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (Intermediário 170, 200 mg, 0,815 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 18 horas, então resfriada até temperatura ambiente e mais NaH (60% em óleo mineral, 18 mg, 0,449 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 4 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (10 mL), extraída DCM (2 x 15 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 0-50% acetona/hexanos para gerar o composto título como um sólido laranja (84 mg, 40% rendimento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

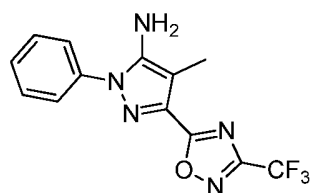
### Intermediário 177



### 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Preparado de acordo com o método descrito na Intermediário 176, substituindo etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato com etil 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (Nanjing Chemlin Chemical Co.) para gerar o produto como um sólido bronze (83 mg, 53% rendimento). MS (apci) m/z = 242,1 (M+H).

## Intermediário 178



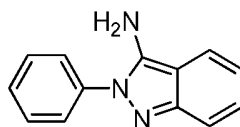
### 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 2,2,2-trifluor-N'-hidroxiacetimidamida: A uma suspensão de hidroxilamina cloridrato (5,45 g, 78,4 mmol) em MeOH (100 mL) foi adicionado NaOMe (25 % em peso de solução em MeOH, 17,9 mL, 78,4 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então filtrada e o sólido foi lavado com MeOH. O filtrado foi resfriado até 0 °C e então 2,2,2-trifluoracetoneitrila (7,45 g, 78,4 mmol) gás foi borbulhado na solução durante 30 minutos. A mistura de reação foi então deixada aquecer até temperatura ambiente por 19 horas. A solução foi concentrada em pressão reduzida a 50 mL e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado, novamente suspenso em MeOH frio, e filtrado. O filtrado foi concentrado, novamente suspenso em MeOH frio, e filtrado. O filtrado foi concentrado para gerar o produto como um sólido branco ceroso (6,7 g, 67% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 8,32 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H). <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ -71,8 (s).

Etapa B: Preparação de 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-amina: A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 356 mg, 0,897 mmol) em THF (5 mL, 0,815 mmol) sob N<sub>2</sub> foi adicionado 2,2,2-trifluor-N'-hidroxiacetimidamida (115 mg, 0,897 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 1 hora, então resfriada

até temperatura ambiente e tornado pó em peneiras moleculares de 4A (200 mg) e etil 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato (Intermediário 170; 200 mg, 0,815 mmol) foram adicionados e aquecida em refluxo. A mistura de reação foi aquecida em refluxo por 18 horas, então filtrada, diluída com H<sub>2</sub>O (15 mL), extraída com DCM (2 x 25 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 0-50% acetona/hexanos para gerar o composto título como um sólido branco (44 mg, 17% de rendimento). MS (apci) m/z = 310,1 (M+H).

#### **Intermediário 179**



#### 2-fenil-2H-indazol-3-amina

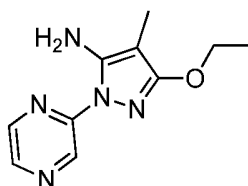
Etapa A: Preparação de 1-(2-iodofenil)-2-fenildiazeno: A uma solução de 2-iodoanilina (1,00 g, 4,57 mmol) em ácido acético (46 mL) foi adicionado nitrosobenzeno (0,880 g, 8,22 mmol) e a mistura foi aquecida a 85 °C por 16 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, vertida água e lentamente tratada com NaHCO<sub>3</sub> saturado até básico. A mistura foi extraída com EtOAc (3X) e os extratos combinados foram lavadas com água, NaCl saturado e seca em MgSO<sub>4</sub>. A solução foi filtrada, concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de fase reversa para fornecer o composto título como um sólido vermelho (0,880 g, 63% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,39 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,1 (t, 1H).



Etapa B: 2-(fenildiazenil)benzonitrila: A uma solução de 1-(2-iodofenil)-2-fenildiazeno (0,44 g, 1,4 mmol) em 1-propanol (14 mL) foi adicionado CuCN (0,900 g, 10,0 mmol) e a reação foi aquecida em refluxo por 16 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada e os sólidos coletados lavados com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O filtrado combinado e as lavagens foram concentradas para fornecer o composto título como sólido vermelho-laranja que foi seco em vácuo (0,280 g, 95% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03-8,06 (m, 2H), 7,88 (dd, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,54-7,58 (m, 4H).

Etapa C: 2-fenil-2H-indazol-3-amina: Uma mistura de 2-(fenildiazenil)benzonitrila (0,28 g, 1,35 mmol) e SnCl<sub>2</sub> dihidratado (0,562 mL, 6,76 mmol) em EtOH (14 mL) foi aquecida em refluxo por 16 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluída com EtOAc e água e filtrado. A camada aquosa foi removida e a camada EtOAc foi lavada com água. As frações aquosas combinadas foram basificadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado e extraídas com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para fornecer o composto título como um sólido roxo claro que foi seco em vácuo (0,241 g, 85% de rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (d, 2H), 7,52-7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,28 (br s, 2H).

### Intermediário 180

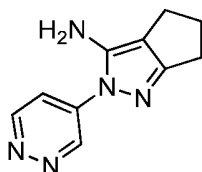


3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona: A uma mistura de 2-hidrazinilpirazina (0,551 g, 5,00 mmol) e etil 2-cianopropanoato (0,669 g, 5,00 mmol) em EtOH abs. (10 mL) foi adicionado 3M NaOEt em EtOH (0,167 mL, 0,501 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo por 64 horas. A mistura foi concentrada e o sólido residual amarelo-marrom foi tratado com EtOAc (30 mL) e sonicada. A suspensão bronze resultante foi agitada vigorosamente por 8 horas. O sólido foi coletado por filtração em vácuo, lavado com EtOAc e seco em vácuo para gerar o composto título como um pó bronze claro (682 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO  $d_6$ )  $\delta$  10,3 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 6,55 (s, 2H), 1,71 (s, 3H).

Etapa B: 3-etoxi-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-5-amina: Uma mistura de 5-amino-4-metil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona (382 mg, 2,00 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em pó (552 mg, 4,00 mmol) em DMF seco (3,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura foi resfriada até 0 °C e bromoetano (229 mg, 2,10 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada atingir temperatura ambiente e foi agitada 24 horas. A mistura de reação vertida em  $\text{H}_2\text{O}$  fria (12 mL), deixada atingir temperatura ambiente e foi extraída com EtOAc (3X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado (2X), secos em  $\text{MgSO}_4$  e carbono ativado. A solução seca foi diluída com e volume igual de hexanos e filtrada por um plug  $\text{SiO}_2$  tampado com uma camada  $\text{MgSO}_4$  eluindo com 50% EtOAc-hexanos. O filtrado foi concentrado e o sólido amarelo residual foi lavado com hexanos (3X) e seco em vácuo para gerar o composto título como um sólido cristalino amarelo claro (195 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,50 (br s, 2H), 4,33 (q, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

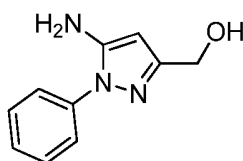
### Intermediário 181



#### 2-(piridazin-4-il)-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina

Uma suspensão de 4-hidrazinilpiridazina bromidrato (0,368 g, 1,93 mmol) em EtOH absoluto (5 mL) foi tratada com 2-oxociclopentanocarbonitrila (0,191 g, 1,75 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo por 22 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi concentrada até um sólido laranja. O sólido foi suspenso em 1M NaOH e agitado por 10 minutos. O sólido foi coletado, lavado vigorosamente com H<sub>2</sub>O e Et<sub>2</sub>O e seco em vácuo para gerar composto título como um pó bronze (,323 g, 92%). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

### Intermediário 182



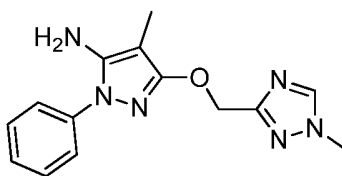
#### (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol

Etapa A: Etil 2-(tert-butildimetilsililoxi)acetato: Uma mistura de etil 2-hidroxiacetato (3,00 g, 28,8 mmol), TBDMS-Cl (5,21 g, 34,6 mmol) e imidazol (2,55 g, 37,5 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 60 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de SiO<sub>2</sub> eluindo com 10% EtOAc-hexanos para fornecer o composto

título como um óleo incolor (4,12 g, 65%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,12 (s, 2H), 4,09 (q, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,18 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa B: (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metanol: Uma solução de acetonitrila (0,526 mL, 10,1 mmol) em THF seco (20,4 mL, 9,16 mmol) foi resfriada até  $-78^\circ\text{C}$  e 2,5M nBuLi em hexanos (4,21 mL, 10,5 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos e etil 2-(tert-butildimetilsililoxi)acetato (2,00 g, 9,16 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água gelada e foi concentrada. A mistura aquosa residual foi acidificada a pH=5 e extraída com EtOAc (3X). Os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, então secos em  $\text{MgSO}_4$ , e concentrados. O óleo marrom residual foi dissolvido em MeOH (23 mL) e fenil hidrazina (0,907 mL, 9,14 mmol) foi adicionado. A mistura foi tratada com HCl concentrado (3,81 mL, 45,7 mmol) e aquecida em refluxo por 18 horas. No resfriamento, a mistura foi concentrada e o resíduo foi particionado em  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura foi filtrada e a camada orgânica foi removida do filtrado. A porção aquosa foi lavada com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e foi tratada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado até básica. A mistura aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X) e as frações orgânicas combinadas foram secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica usando 70-100% EtOAc/hexanos de eluição gradiente seguido por 0-5% MeOH/EtOAc. Os pools de produto foram combinados e concentrados para gerar o composto título como uma espuma amarela (0,760 g, 44% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 190,1 (M+H).

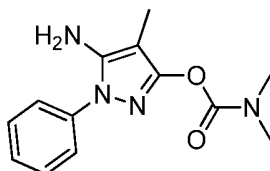
### Intermediário 183



4-metil-3-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

O composto título foi preparado pelo método como descrito para o Intermediário P135, substituindo bromoetano com 3-(clorometil)-1-metil-1H-1,2,4-triazole cloridrato. O produto foi isolado como um xarope dourado (110 mg, 27%). MS (apci)  $m/z = 285,1$  (M+H).

**Intermediário 184**

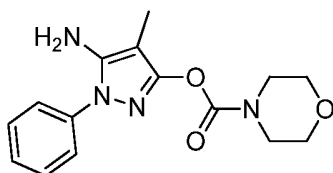


5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il dimetilcarbamato

Uma mistura de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário P135 Etapa A, 0,378 g, 2,00 mmol) e pó de  $K_2CO_3$  (0,553 g, 4,00 mmol) em DMF seco (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Dimetilcarbamoil cloreto (0,206 mL, 2,20 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6 horas. A mistura foi vertida em  $H_2O$  fria (40 mL) e foi extraída com EtOAc (3X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado (2X), secos em  $MgSO_4$  e filtrados por um plug de  $SiO_2$  capeado com uma camada de  $MgSO_4$  (eluição EtOAc). O filtrado foi concentrado e o resíduo seco em vácuo para gerar o composto título como um xarope dourado (,507 g, 97%).

MS (apci)  $m/z = 261,1$  (M+H).

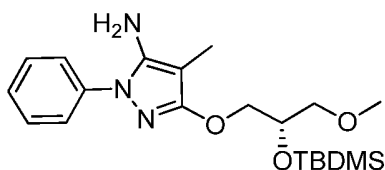
### Intermediário 185



5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il morfolina-4-carboxilato

O composto título foi preparado usando morfolina-4-carbonil cloreto no procedimento delineado por 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il dimetilcarbamato (Intermediário **184**). O composto foi isolado com uma cera amarela clara (0,285 g, 47%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,66–3,78 (m, 8H), 3,57 (br s, 2H), 1,85 (s, 3H).

### Intermediário 186



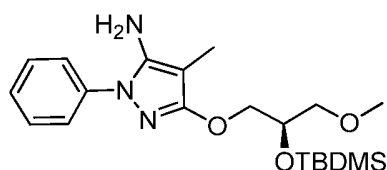
(S)-3-(2-((tert-butyldimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol: Uma mistura de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (P135 Etapa A, 1,21 g, 6,40 mmol) e pó de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,77 g, 12,8 mmol) em DMF seco (12 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. (S)-2-(metoximetil)oxirano (0,622 mL, 6,72 mmol) foi adicionado e

a mistura foi agitada a 80 °C por 6 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, vertida em H<sub>2</sub>O resfriada (25 mL) e extraída com EtOAc (3X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado (2X), secos em MgSO<sub>4</sub> e filtrados por um plug SiO<sub>2</sub> tampado com uma camada de MgSO<sub>4</sub> eluindo com EtOAc. O filtrado foi concentrado para gerar o composto título como um óleo viscoso incolor (701 mg, 40%). MS (apci) m/z = 278,1 (M+H).

Etapa B: (S)-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: A uma solução de TBDMS-Cl (725 mg, 4,81 mmol) e imidazol (390 mg, 5,72 mmol) em DMF seco (7,0 mL) foi adicionado (S)-1-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-iloxi)-3-metoxipropan-2-ol (635 mg, 2,29 mmol) em DMF seco (2 mL). A mistura agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura adicionada à H<sub>2</sub>O (70 mL), misturada por 5 minutos e extraída com Et<sub>2</sub>O (3X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado (2X) e secos em MgSO<sub>4</sub>. A solução seca foi filtrada por um plug de SiO<sub>2</sub> capeado com uma camada de MgSO<sub>4</sub> (eluição Et<sub>2</sub>O). O filtrado foi concentrado para gerar o composto título como um óleo incolor que foi seco em vácuo (940 mg, 105%). MS (apci) m/z = 392,2 (M+H). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (br s, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

### Intermediário 187

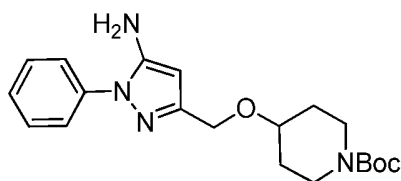


(R)-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-

#### metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

O composto título foi preparado usando o procedimento descrito para (S)-3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxipropoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário 186) substituindo (S)-2-(metoximetil)oxirano com (R)-2-(metoximetil)oxirano na Etapa A. O produto foi obtido como um xarope incolor (921 mg, 38% por 2 etapas). MS (apci)  $m/z = 392,2$  (M+H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,09-4,30 (m, 3H), 3,57 (br s, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

#### **Intermediário 188**



#### tert-butil 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato

Etapa A: tert-butil 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato: Uma solução de tert-butil 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (2,00 g, 9,94 mmol) em THF seco (25 mL) foi resfriada a 0°C e K<sub>OT</sub>Bu (1,12 g, 9,94 mmol) foi adicionado. A mistura foi deixada até atingir temperatura ambiente e foi agitada por 10 minutos. A mistura foi resfriada a 0°C e etil 2-bromoacetato (1,65 mL, 14,9 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A reação foi deixada atingir temperatura ambiente e foi agitada por 17 horas. A mistura foi particionada em H<sub>2</sub>O e EtOAc, misturada e a camada orgânica foi removida. A camada orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada



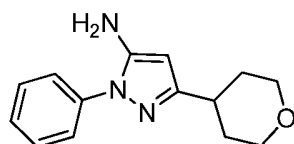
e concentrada. O óleo espesso amarelo residual foi purificado por cromatografia em sílica usando um gradiente de eluição 10-25% EtOAc/hexanos para gerar o composto título como um óleo incolor (0,967 g, 34% de rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,22 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, 3H).

Etapa B: tert-butil 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato: Uma solução de diisopropilamina (1,08 mL, 7,74 mmol) em THF seco (5 mL) foi resfriada até 0 °C e 2,5M nBuLi em hexanos (2,96 mL, 7,41 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos e foi resfriada a -78°C. Acetonitrila (0,404 mL, 7,74 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 15 minutos. Uma solução de tert-butil 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)piperidina-1-carboxilato (0,967 g, 3,37 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada a -78°C por 1 hora. A mistura foi deixada até atingir temperatura ambiente, foi extinta com água gelada e concentrada. A mistura aquosa residual foi neutralizada com 2M HCl e foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X). As frações orgânicas combinadas foram secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para fornecer a ciano-cetona bruta como um óleo amarelo que foi usado imediatamente na etapa seguinte.

Etapa C: tert-butil 4-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato: O óleo bruto obtido na Etapa B foi dissolvido em EtOH (17 mL) e fenilhidrazina (0,396 mL, 3,99 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 60°C por 60 horas, foi resfriada até temperatura ambiente e foi concentrada. O resíduo foi particionado em EtOAc e água, misturado e a camada orgânica removida. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2X) e as partes de EtOAc combinadas

foram secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O óleo laranja residual foi purificado por cromatografia de sílica usando um gradiente de eluição 10-100% EtOAc/hexanos. As frações de produto agrupadas foram concentradas e o óleo amarelo-laranja residual foi novamente purificado por HPLC de fase reversa usando um gradiente 0-100% acetonitrila/água para fornecer o composto título como uma espuma laranja (0,264 g, 21% de rendimento). MS (apci)  $m/z = 373,2$  (M+H).

### Intermediário 189



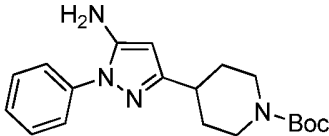
#### fenil-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina

##### Etapa A: 3-oxo-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)propanonitrila:

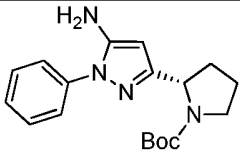
Uma solução 1M de LHMDs em THF seco (26,3 mL, 26,3 mmol) foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e acetonitrila (1,43 mL, 27,5 mmol) foi adicionado sob gotejamento por 2 minutos. A mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 1 hora e uma solução de metil tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato (3,41 mL, 25,0 mmol) em THF seco (12 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 1 hora, o banho de gelo seco foi removido e a mistura deixada atingir temperatura ambiente. A mistura foi vertida em  $\text{H}_2\text{O}$  fria (250 mL) e foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3X). A porção aquosa foi resfriada até  $0^{\circ}\text{C}$  e 6M HCl foi adicionado sob gotejamento até pH=3 (iniciando pH=12). A mistura foi extraída com EtOAc (3X) e os extratos combinados foram secos em  $\text{MgSO}_4$ . A solução eluída por plug de  $\text{SiO}_2$  eluindo com EtOAc. O filtrado foi concentrado para gerar o composto título como um óleo incolor (2,52 g, 66%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,99-4,06 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 4H).

Etapa B: 1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina: A uma solução de 3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanonitrila (2,30 g, 12,8 mmol) em EtOH absoluto (35 mL) foi adicionado fenilhidrazina cloridrato (2,21 g, 15,3 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo até completo por TLC (5 horas). A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado em H<sub>2</sub>O (75 mL) e EtOAc (40 mL). 2M NaOH foi adicionado em pH=5 com mistura vigorosa, a camada orgânica foi removida e a aquosa foi extraída com EtOAc (2X). As frações EtOAc combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O e NaCl saturado. A solução foi diluída com um volume igual de hexanos, seca em MgSO<sub>4</sub>/carbono ativado e eluída por um plug SiO<sub>2</sub> eluindo com 50% EtOAc-hexanos. O filtrado foi concentrado para gerar um xarope dourado. O xarope foi tratado com Et<sub>2</sub>O e agitado até uma suspensão fina, granular se formar. O sólido foi coletado, lavado com Et<sub>2</sub>O e seco em vácuo para obter o composto título como um sólido branco (2,01 g, 65%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,00-4,08 (m, 2H), 3,97 (br s, 2H), 3,52 (dt, 2H), 2,86 (m, 1H) 1,73-1,93 (m, 4H).

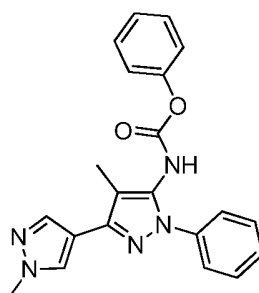
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método usado para a preparação de 1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-amina (Intermediário 189) usando ou acetonitrila ou propiononitrila na Etapa A em conjunto com o éster apropriado.

Intermediário #	Estrutura	Dados
190		MS (apci) m/z = 343,1 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Dados
191		MS (apci) m/z = 258,0 (M+H)
192		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,62 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,91 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).
193		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,60 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,67 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).
194		$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,45-7,56 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 3,88 (dt, 2H), 3,62 (br s, 2H), 2,18-2,34 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).
195		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
196		MS (apci) m/z = 343,2 (M+H)
197		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Dados
198		MS (apci) m/z = 329,2 (M+H)

### Intermediário 199



Fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato

Etapa A: etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato: À um frasco de 3000 mL de três pescoços foi adicionado etil 2-formil-3-oxopropanoato (100 g, 694 mmol), seguido por 200-proof EtOH anidro (694 mL) para obter uma solução amarelada clara. A reação foi resfriada em um banho de gelo a 5 °C, e então metilhidrazina (35,8 mL, 680 mmol) foi adicionada sob gotejamento. Uma exoterma vigorosa foi observada durante adição de hidrazina e a temperatura foi mantida abaixo de 12°C por controle da velocidade de adição. Após a adição de hidrazina completar, o banho de gelo foi removido, e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada em um rotavapor até um óleo laranja bruto. O bruto foi tomado em DCM e novamente concentrado, então em alto vácuo por 2 dias para gerar óleo laranja bronze. LC/MS e <sup>1</sup>H NMR mostraram essencialmente etil 1-metil-

1H-pirazol-4-carboxilato puro (106 g, 99,1%).

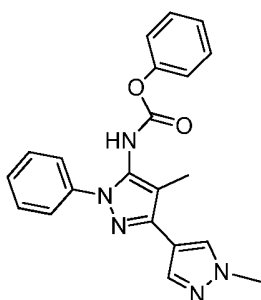
Etapa B: 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila: À um frasco de fundo redondo de quatro pescoços de 5 litros ajustado com um agitador overhead e funil de adição foi carregado LHMDs (1444 mL, 1444 mmol) (1,0M em THF). A solução foi resfriada em um primeiro banho de acetona/gelo seco (temperatura interna de -79°C) sob nitrogênio, seguido por adição lenta de propiononitrila (103 mL, 1444 mmol) via funil de gotejamento. A mistura foi agitada a -80°C por 90 minutos. Uma solução de etil 1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato (106 g, 688 mmol) em THF anidro (500 mL) foi então introduzida sob gotejamento via um funil de adição (tempo de adição: cerca de 45 minutos; temperatura interna durante adição permaneceu abaixo de -76°). Após a adição estar completa, a reação foi deixada lentamente aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. Um vidro laranja depositou no fundo do frasco. Os orgânicos foram decantados e o vidro foi dissolvido em água morna. A mistura foi lavada com éter (3 x 1000 mL). A fase aquosa foi então ajustada no pH para 5 (papel de pH) usando HCl concentrado e solução de bicarbonato saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 1000 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO<sub>4</sub> filtrados e concentrados para gerar o 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila como um óleo âmbar (92 g, 82%). MS (apci) m/z = 162,1 (M-H).

Etapa C: 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina: Um frasco de fundo redondo de 3L, de 3 pescoços foi carregado com 2-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxopropanonitrila (60 g, 368 mmol) etanol anidro absoluto (1000 mL) e fenilhidrazina cloridrato (58 g, 404 mmol) em temperatura ambiente para formar uma suspensão amarelada. Um

vaso de reação foi equipado com um condensador de água e refluxado (usando uma manta de aquecimento) durante a noite. A reação foi concentrada e 1M NaOH (1L) foi adicionado e o sólido foi quebrado e coletado. O sólido foi lavado com água e hexanos. Uma segunda colheita caiu no filtrado e foi coletada. Os sólidos combinados foram quebrados e triturados com éter (500 mL). O sólido foi coletado por filtração, lavado com hexanos e seco ao ar sob vácuo para fornecer 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (93 g, 100 % rendimento).

Etapa D: fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato: Em um frasco de fundo redondo de 3 L, foi carregado com 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) e EtOAc (1000 mL) para obter uma solução marrom clara. A esta foi adicionado NaOH (2M aq) (500 mL) em uma porção para obter uma mistura turva (ambas camadas aquosa e orgânica foram claras mas um precipitado foi observado entre as duas camadas). Após 3 minutos, fenil carbonocloridrato (74,29 mL, 592,2 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente de exoterma a 33°C. A reação agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Mais fenil carbonocloridrato (10 mL) foi adicionado. Após 30 minutos os orgânicos foram separados, lavados com salmoura e concentrados sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com 75% acetato de etila em hexanos) para fornecer fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (60 g, 81,4%).

## **Intermediário 200**

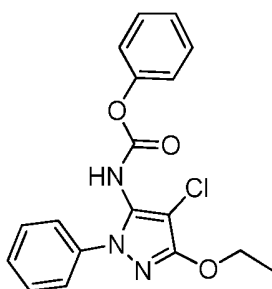


Fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato

Em um frasco de fundo redondo de 3 L, foi carregado com 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-amina (50 g, 197,4 mmol) e EtOAc (1000 mL) para obter uma solução marrom clara. A esta foi adicionado NaOH (2M aq) (500mL mL) em uma porção para obter uma mistura turva (camadas aquosa e orgânica foram claras mas um precipitado foi observado entre as duas camadas). Após 3 minutos, fenil carbonocloridrato (74,29 mL, 592,2 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente (a temperatura da mistura de reação aumento a 33°C durante a adição). A reação agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Mais fenil carbonocloridrato (10 mL) foi adicionado. Após 30 minutos os orgânicos foram separados, lavados com salmoura e concentrados sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de sílica gel (eluindo com 75% acetato de etila em hexanos) para fornecer fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (60 g, 81,4%).

**Intermediário 201**



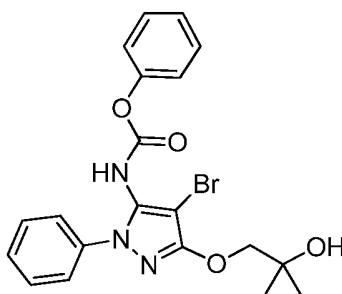


fenil (4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

Etapa A: Preparação de fenil (3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato: A uma suspensão de 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário P139, 169 mg, 0,832 mmol) em EtOAc (5 mL) a 0°C foi adicionada solução aquosa 2,0 M NaOH (1,25 mL, 2,50 mmol), seguido por adição sob gotejamento de fenil carbonocloridrato (0,178 mL, 1,41 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e separada em fase. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em MgSO<sub>4</sub> e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (6:1 hexano/EtOAc para gerar o composto título (219, 81% de rendimento). MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de fenil (4-cloro-3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato: A uma solução de fenil 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (92 mg, 0,28 mmol) e piridínio 4-metilbenzenosulfonato (7,2 mg, 0,028 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado N-clorosuccinimida (42 mg, 0,31mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias e então concentrada em pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica gel (9:1,hexanos/EtOAc) para gerar o composto título (76 mg, 75% de rendimento). MS (apci) m/z = 358,1 (M+H).

### Intermediário 203



Fenil (4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

Etapa A: Preparação de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário P1, substituindo 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila com etil 2-cianoacetato, e substituindo fenilhidrazina por etil 3-hidrazinilbenzoato cloridrato. MS (apci)  $m/z = 176,0$  (M+H).

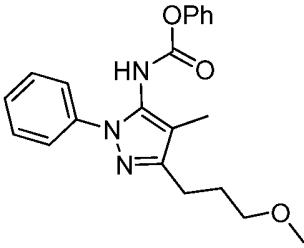
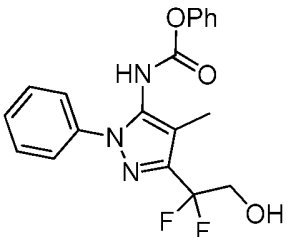
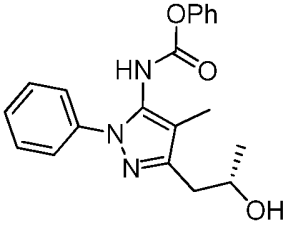
Etapa B: Preparação de 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol: Uma mistura de 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (0,330 g, 1,88 mmol), 2,2-dimetiloxirano (0,143 g, 1,98 mmol) e  $K_2CO_3$  (0,521 g, 3,77 mmol) em DMA (5 mL) foi aquecida a 80 °C por 3 dias. Após resfriamento, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura e seca em  $MgSO_4$ . A mistura foi filtrada por um pad de  $SiO_2$  eluindo com EtOAc para gerar o composto título. MS (apci)  $m/z = 248,1$  (M+H).

Etapa C: Preparação de fenil (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário 201. Etapa A usando 1-((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol como um substituto por 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-amina.

MS (apci)  $m/z = 368,1$  (M+H).

Etapa D: Preparação de fenil (4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato: Preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário 201, Etapa B usando *N*-bromosuccinimida como uma substituição para *N*-clorosuccinimida, e substituindo fenil (3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato por fenil 3-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato. MS (apci)  $m/z = 446,1$  (M+H).

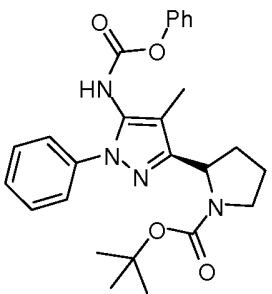
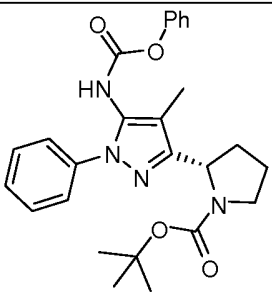
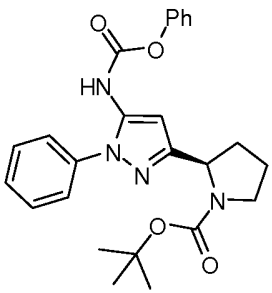
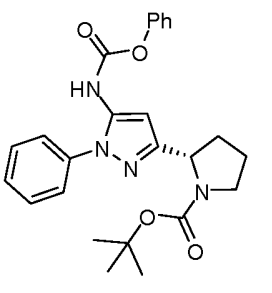
Os compostos seguintes preparados de acordo com método descrito para a preparação de Intermediário 200, usando o amino pirazol intermediário apropriado:

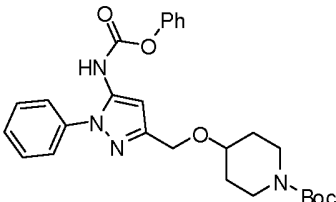
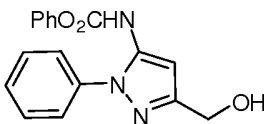
Intermediário #	Estrutura	Nome	Dados
204		fenil 3-(3-metoxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) $m/z = 366,1$ (M+H).
205		fenil 3-(1,1-difluor-2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) $m/z = 374,1$ (M+H).
206		(S)-fenil 3-(2-hidroxipropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) $m/z = 352,1$ (M+H).

Intermediário #	Estrutura	Nome	Dados
207		(R)-fenil 3-(2-hidroxi-3-propil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 352,1 (M+H).
208		fenil 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 366,2 (M+H).
209		fenil 3-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).
210		fenil 3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 338,1 (M+H).
211		etil 4-metil-5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato	MS (apci) m/z = 366,1 (M+H).
212		fenil 4-metil-3-(metilcarbamoyl)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 351,1 (M+H).

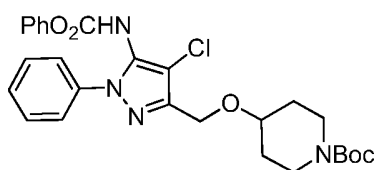
Intermediário #	Estrutura	Nome	Dados
213		fenil 3-carbamoil-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 337,1 (M+H).
214		fenil (4-metil-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).
215		fenil 4-metil-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 376,1 (M+H).
216		fenil 4-metil-1-fenil-3-(3-(trifluormetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-5-ilcarbamato	MS (apci) m/z = 430,1 (M+H).
217		tert-butil 4-(5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 463,3 (M+H)
218		fenil (4-metil-1-fenil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato	MS (apci) m/z = 378,2 (M+H)



Intermediário #	Estrutura	Nome	Dados
			4,04 (d, 2H) 3,89 (t, 2H), 2,20-2,39 (m, 4H), 2,28 (s, 3H)
222		(R)-tert-butyl 2-((4-metil-5-((fenoxi carbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)
223		(S)-tert-butyl 2-((4-metil-5-((fenoxi carbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 463,2 (M+H)
224		(R)-tert-butyl 2-((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)
225		(S)-tert-butyl 2-((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)pirrolidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 449,2 (M+H)

Intermediário #	Estrutura	Nome	Dados
226		tert-butil 4-((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato	MS (apci) m/z = 493,2 (M+H)
227		fenil (3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato	MS (apci) m/z = 310,1 (M+H)

#### Intermediário 228



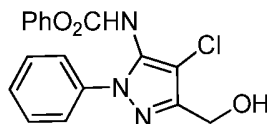
tert-butil 4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato

A uma suspensão de tert-butil 4-((5-(fenoxicarbonilamino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato (Intermediário 226), 98,5 mg, 0,200 mmol) em DCM (2,0 mL) foi adicionado piridínio 4-metilbenzenosulfonato (PPTS) (5,03 mg, 0,020 mmol) e N-clorosuccinimida (40,1 mg, 0,300 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 8 dias. A mistura foi diluída com água e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a camada orgânica foi separada e o aquoso foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X). As frações orgânicas combinadas foram secas em MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica usando 30-40% EtOAc/hexanos



gradiente de eluição para gerar o composto título como um óleo laranja (73,5 mg, 70% rendimento). MS (apci)  $m/z = 527,2$  (M+H).

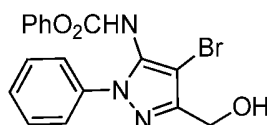
#### Intermediário 229



Fenil (4-cloro-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

Preparado a partir de fenil 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (Intermediário 227) usando o procedimento delineado para a preparação de tert-butil 4-((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piperidina-1-carboxilato (Intermediário 228). Neste caso, o composto foi isolado como um sólido branco (108 mg, 28%). MS (apci)  $m/z = 344,0$  (M+H).

#### Intermediário 230



Fenil (4-bromo-3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato

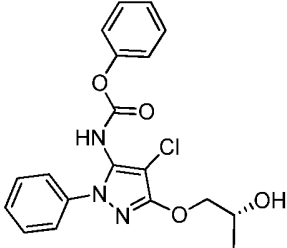
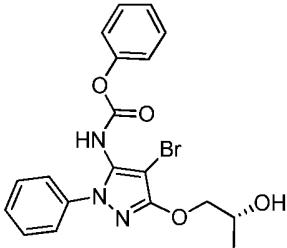
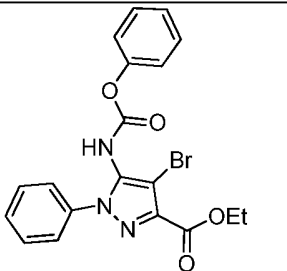
A uma suspensão de fenil 3-(hidroximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (Intermediário 227, 100 mg, 0,323 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,6 mL) foi adicionado piridínio 4-metilbenzenosulfonato (PPTS) (8,12 mg, 0,0323 mmol) e N-bromosuccinimida (86,3 mg, 0,485 mmol). A mistura de reação

foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido coletado lavado brevemente com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e seco em vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (48,5 mg, 39%). MS (apci) m/z = 388,0 (M+H).

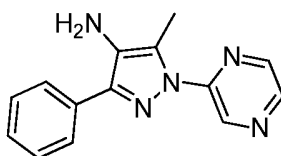
Os seguintes intermediários pirazol foram preparados de acordo com os métodos descritos a preparação de Intermediário 228, 229 ou 230.

Intermediário	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
231		fenil (4-cloro-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	358,1 (M+H)
232		fenil (4-bromo-3-(metoximetil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	402,2 (M+H)
233		fenil (4-cloro-3-(1,1-difluor-2-hidroxi-etil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	394,1 (M+H)
234		fenil (4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	386,1 (M+H)

Intermediário	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
235		(S)-fenil (4-cloro-3-(2-hidroxi- propil)-1-fenil-1H-pirazol-5- il) carbamato	372,1 (M+H)
236		(R)-fenil (4-cloro-3-(2-hidroxi- propil)-1-fenil-1H-pirazol-5- il) carbamato	372,1 (M+H)
237		(R)-fenil (4-bromo-3-(2-hidroxi- propil)-1-fenil-1H-pirazol-5- il) carbamato	416,0 (M+H)
238		fenil (4-cloro-3-(3-hidroxi- ciclobutil)-1-fenil-1H-pirazol-5- il) carbamato	384,1 (M+H)
239		fenil 4-cloro-3-(3-metil-1,2,4- oxadiazol-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5- il carbamato	396,0 (M+H)
240		fenil (4-cloro-3-(2-hidroxi-2- metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5- il) carbamato	446,1 (M+H)

Intermediário	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
241		fenil (4-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	388,1 (M+H)
242		fenil (4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il) carbamato	433,0 (M+H)
243		etil 4-bromo-5-((fenoxicarbonil) amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato	430,0 (M+H)

#### Intermediário 245



#### 5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina

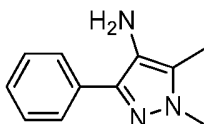
Etapa A: 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina. A uma solução de 2-hidrazinilpirazina (0,485 g, 4,40 mmol) in HOAc (6 mL) foi adicionado 2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-dione (0,765 g, 4,00 mmol) em pequenas porções durante 2 minutos. A mistura foi agitada por 5

minutos e a suspensão laranja clara resultante foi agitada a 60 °C por 6 horas. EtOH (1 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60 °C por mais 6 horas. A suspensão verde escura resultante foi resfriada até temperatura ambiente e a mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (30 mL). A suspensão verde foi agitada por 1 hora e o sólido foi coletado via filtração em vácuo. O sólido coletado foi lavado com H<sub>2</sub>O e seco em vácuo. O sólido foi suspenso em EtOH (25 mL) e HCl concentrado (500 µL) foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo por 20 horas, resfriada até temperatura ambiente e diluída com H<sub>2</sub>O resfriada (75 mL). A mistura foi tratada com 1M NaOH a pH=7 e foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado e secos em MgSO<sub>4</sub>. A solução seca foi filtrada por Celite® empacotada e concentrada. O sólido verde-amarelo residual foi purificado em uma coluna SiO<sub>2</sub> usando etapa gradiente de eluição (25% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50% EtOAc/hexanos) para gerar o composto título como um sólido turquesa (325 mg, 31%). MS (apci) m/z = 266,1 (M+H).

Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-amina. A uma mistura de 2-(5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol-1-il)pirazina (325 mg, 1,04 mmol) e Zn pó (340 mg, 5,21 mmol) em EtOH (10 mL) foi adicionado HCl concentrado (95,5 µL, 1,15 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, então a 65 °C por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi filtrada por Celite® empacotada eluindo com MeOH. O eluente foi concentrado, e o resíduo foi tratado com H<sub>2</sub>O e misturado. A suspensão laranja resultante tratada com 2M HCl a pH=1 e a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3X). A porção aquosa foi tratada com 2M NaOH a pH=8 e extraída com EtOAc (3X). Os extratos EtOAc combinados lavados com NaCl saturado e secos em MgSO<sub>4</sub>/carbono ativado. A solução foi eluída por um plug SiO<sub>2</sub> eluindo com EtOAc. O eluente foi concentrado para gerar

o composto título como uma cera amarela clara (33 mg, 13%).  
MS (esi) m/z = 252,2 (M+H).

### Intermediário 246



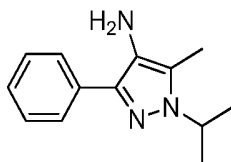
#### 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: A uma solução de metilhidrazina (0,484 g, 10,5 mmol) em HOAc (10 mL) foi adicionado 2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-dione (2,01 g, 10,5 mmol) em pequenas porções durante 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 60°C por 1 hora e foi resfriada até temperatura ambiente. Et<sub>2</sub>O (50 mL) e H<sub>2</sub>O (10 mL) foram adicionados à mistura seguido por leta adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado até pH=8 ser obtido. A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (2X). As frações orgânicas combinadas foram secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (1:5 EtOAc/hexanos) para gerar o composto título como um sólido verde (1,32 g, 63%). MS (apci) m/z = 202,1 (M+H).

Etapa B: 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina: A uma solução de 1,5-dimetil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol (1,32 g, 6,60 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub> em carbono (200 mg, 20% em peso, 0,286 mmol) e a mistura de reação foi agitada à 50 psi de H<sub>2</sub> por 3 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evacuada, purgada com N<sub>2</sub> filtrada por um pad de Celite® com eluição de MeOH. O eluente foi concentrado e o resíduo seco em vácuo para fornecer o

composto título como um sólido bronze (1,23 g, 100%). MS (apci)  $m/z = 188,1$  (M+H).

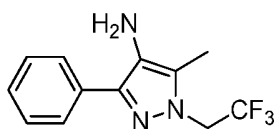
#### Intermediário 247



#### 1-isopropil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

O composto título foi preparado de acordo com o método descrito para o Intermediário 246, usando isopropilhidrazina cloridrato no lugar de metilhidrazina na Etapa A para fornecer 620 mg (57%) do composto título em 2 etapas. MS (apci)  $m/z = 216,1$  (M+H).

#### Intermediário 248



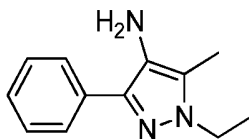
#### 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol: O composto título foi preparado usando (2,2,2-trifluoretil)hidrazina no lugar de metilhidrazina na Etapa A do procedimento descrito para a preparação de 1,5-dimetil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina (Intermediário 246). O composto foi isolado como um sólido verde (999 mg, 71%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,73 (m, 5H), 4,70 (q, 2H), 2,27 (t, 3H).

Etapa B: 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-

4-amina: A uma mistura de 5-metil-4-nitroso-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol (50 mg, 0,186 mmol) e Zn pó (60,7 mg, 0,929 mmol) em EtOH (0,4 mL) foi adicionado HCl concentrado (17,0  $\mu$ L, 0,204 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e foi diluída com MeOH e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi diluído em água. A mistura aquosa foi tratada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado até pH=10 ser obtido. A mistura foi extraída com DCM (3X) e os extratos combinados foram secos em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados e concentrados para gerar o composto título como um óleo amarelo (47,1 mg, 99,4% de rendimento). MS (apci) m/z = 256,1 (M+H).

#### Intermediário 249



#### 1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

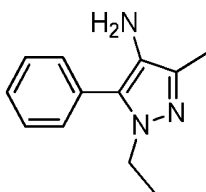
Etapa A: 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol: O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Intermediário 246, usando etilhidrazina oxalato no lugar de metilhidrazina na Etapa A. 1-Etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol foi isolado como um óleo verde (288 mg, 26%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,50 (t, 3H). O regioisômero menor, 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol, foi ainda obtido como um sólido azul-verde (165 mg, 15%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (dd, 2H), 7,59 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (t, 3H).

Etapa B: 1-etil-5-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina:



Preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Intermediário 248, usando 1-etil-5-metil-4-nitroso-3-fenil-1H-pirazol na Etapa B. o composto título foi isolado como um sólido roxo claro (281 mg, 104%). MS (apci)  $m/z = 202,1$  (M+H).

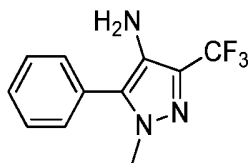
#### Intermediário 250



#### 1-etil-3-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-amina

Preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de Intermediário 249, usando 1-etil-3-metil-4-nitroso-5-fenil-1H-pirazol na Etapa A. O composto título foi preparado de acordo com a Etapa B. O composto foi isolado como um óleo incolor (82,4 mg, 52,5%) após purificação por cromatografia de fase reversa. MS (apci)  $m/z = 202,1$  (M+H).

#### Intermediário 251



#### 1-metil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 4,4,4-trifluor-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona: Uma solução de 4,4,4-trifluor-1-fenilbutano-1,3-diona (5,00 g, 23,1 mmol) em HOAc (46,3 mL) foi resfriada até 10 °C e nitrito de sódio (1,84 g, 26,6 mmol) em água (6,0 mL)

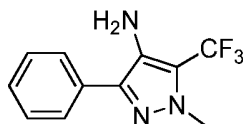
foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 90 minutos e foi diluída com H<sub>2</sub>O (150 mL). A mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3X) e as frações orgânicas combinadas foram cuidadosamente lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado até pH=9. A solução de Et<sub>2</sub>O foi lavada com H<sub>2</sub>O e NaCl saturado e foi seca em MgSO<sub>4</sub>. A solução seca foi filtrada e concentrada para gerar o composto título como uma espuma amarela (4,21 g, 74,2% rendimento). MS (apci) m/z = 244,1 (M-H).

Etapa B: 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol:  
Uma solução de hidrazina monohidrato (0,204 g, 4,08 mmol) em EtOH (5 mL) foi resfriada até 0 °C e 4,4,4-trifluor-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (1,00 g, 4,08 mmol) em EtOH (15 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, excesso de pó de MgSO<sub>4</sub> foi adicionado e a mistura foi aquecida a 60 °C por 16 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada e concentrada para gerar o composto título bruto como um sólido verde (78,7 mg, 8,0%) que foi tomado diretamente para a etapa seguinte. MS (apci) m/z = 240,0 (M-H).

Etapa C: 1-metil-5-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-amina: A uma solução de 4-nitroso-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol (78,7 mg, 0,326 mmol) em DMF (1,6 mL) foi adicionado NaH (14,4 mg, 0,359 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi tratada com iodeto de metil (40,6 µL, 0,653 mmol) e agitada por 17 horas. A mistura de reação foi diretamente purificada por HPLC fase reversa usando 20-100% acetonitrila/água gradiente de eluição para fornecer um sólido azul claro (40,2 mg). O sólido foi dissolvido em EtOH (0,35 mL) e foi submetido ao procedimento de redução descrito na Etapa B da preparação de 5-metil-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-4-amina

(Intermediário 248). O composto título foi obtido como sólido branco (25,1 mg, 66,1%).

### Intermediário 252

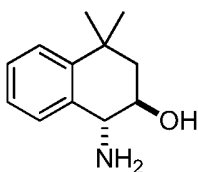


#### 1-metil-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-amina

Etapa A: 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol. A uma solução de metilhidrazina (0,214 mL, 4,08 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado 4,4,4-trifluor-2-(hidroxiimino)-1-fenilbutano-1,3-diona (Intermediário 251, Etapa A; 1,00 g, 4,079 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e excesso de MgSO<sub>4</sub> foi adicionado. A mistura foi agitada a 60 °C por 48 horas e foi resfriada até temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado até um resíduo verde. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando a 10-30% EtOAc/hexanos de gradiente para eluição para fornecer o composto título como um sólido verde (482 mg, 46%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,89 (d, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 4,15 (s, 3H).

Etapa B: 1-metil-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-amina. Preparado a partir de 1-metil-4-nitroso-3-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol de acordo com o método descrito para a preparação de Intermediário 248, Etapa B. O composto título foi obtido como sólido branco (309 mg, 68%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (br s, 2H).

### Intermediário X1



trans-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparação de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: A uma suspensão de borohidreto de sódio (3,12 g, 82,5 mmol) em 4:1 THF:MeOH (250 mL) foi adicionado 4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (13,1 g, 75,0 mmol) sob gotejamento durante 15 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos e foi extinta com 1M NaOH (50 mL). Após agitação por 15 minutos, a mistura foi concentrada e o resíduo aquoso foi diluído com 1M NaOH (50 mL) e H<sub>2</sub>O (50 mL). A mistura foi extraída com hexanos (3X) e os extratos combinados lavados com H<sub>2</sub>O e NaCl saturado. A porção orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>/carvão ativado, filtrada por Celite® empacotado e concentrada para fornecer o produto bruto como um xarope amarelo fraco após secagem em vácuo (11,8 g, 89%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dt, J=7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J=5,5, 5,1 Hz, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,73 (br s, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm.

Etapa B: Preparação de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: A uma solução de 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol bruto (11,3 g, 64,1 mmol) em benzeno seco (150 mL) foi adicionado MP-TsOH (0,788 g, 3,21 mmol, 4,07 mmol/g) e a mistura foi agitada por 18 horas. Peneiras moleculares (4 angstrom, 10 g) e um segunda carga de MP-TsOH (0,80 g) foram adicionados e a mistura foi agitada 6 horas. A mistura foi

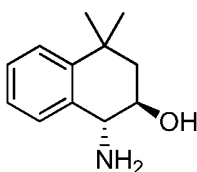
filtrado por um plug de SiO<sub>2</sub> capeado com uma camada de MgSO<sub>4</sub> (eluição com benzeno) e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna SiO<sub>2</sub> (eluição hexanos) para gerar o produto como um óleo incolor (4,54 g, 45%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,04 (dd, J=7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,93 (app. dt, J=9,6, 4,4 Hz, 2H), 2,24 (dd, J=4,4, 1,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

Etapa C: Preparação de 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: A uma solução de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (2,64 g, 14,5 mmol) em tolueno (60 mL) foi adicionado mCPBA (4,29 g, 17,4 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4,5 horas. A mistura foi eluída por um plug de SiO<sub>2</sub> capeado com uma camada de MgSO<sub>4</sub> (tolueno para eluição) e concentrada para fornecer o composto título como um óleo incolor após secagem em vácuo (1,62 g, 64%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,13 (m, 4H), 3,84 (d, J=4,2, 1H), 3,72 (ddd, J=4,2, 2,1, 2,1, 1H), 2,21 (dd, J=15, 2,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J=15 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

Etapa D: Preparação de trans-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Um vaso de pressão vedado foi carregado com 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,60 g, 8,26 mmol), 7M NH<sub>3</sub> em MeOH (30 mL) e NH<sub>4</sub>OH concentrada (30 mL). Um vaso de reação vedado e a mistura de reação aquecida até 70 °C por 16 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada A uma mistura aquosa. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com EtOAc (3X). Os extratos foram combinados e lavados com H<sub>2</sub>O (2X) e NaCl saturado. A solução foi seca em MgSO<sub>4</sub>/carvão ativado, filtrada e concentrada. O sólido residual foi lavado com hexanos e seco em vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco (1,17 g, 74%). <sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,46 (dd, 6,4, 4,7 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,20 (br s, 3H), 1,99 (dd, J=13, 2,8 Hz, 1H), 1,75 (dd, J=12, 12 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

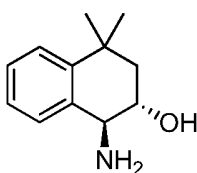
### Intermediário X2



(1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

O composto título foi isolado como um sólido branco a partir da separação de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racêmico (Intermediário X1) usando HPLC preparativo quiral (Chiral Tech OD-H®, 5% EtOH/hexano, Pico 1).

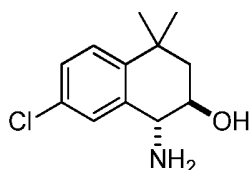
### Intermediário X3



(1S,2S)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

O composto título foi isolado como um sólido branco a partir de separação de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol racêmico (Intermediário X1) usando HPLC preparativo quiral (Chiral Tech OD-H®, 5% EtOH/hexano, Pico 2).

#### Intermediário X4



#### trans-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparação de 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,60 g, 6,32 mmol) foi dissolvido em MeOH (100 mL) e NaBH<sub>4</sub> (0,287 g, 7,58 mmol) foi adicionado em pequenas porções. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e parcialmente concentrada em vácuo. NaOH 2N (50 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2x 100 mL), filtrado por papel separador de fase e concentrada para gerar 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,60 g, 6,27 mmol, 99,2 % rendimento). MS (apci) m/z = 255,1; 257,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: 7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,60 g, 6,27 mmol) e MP-TsOH (1,17 g, 6,27 mmol) foram combinados in 50 mL de tolueno e deixado em repouso durante a noite. A reação foi filtrada, concentrada e purificada por coluna de sílica gel usando 100% hexanos como o eluente para gerar 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (520 mg, 2,19 mmol, 35,0 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,30 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,35-6,39 (m, 1H), 5,95-6,01 (m, 1H), 2,22-2,25 (m, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

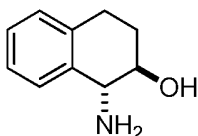
Etapa C: Preparação de 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-

dihidronaftaleno: 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (200 mg, 0,843 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e resfriada até -78 °C. Uma solução de *tert*-BuLi in pentano (1637 µL, 2,78 mmol) foi adicionado sob gotejamento e a reação foi agitada a -78 °C por 20 minutos. 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano (477 µL, 4,22 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite, extinta com salmoura (10 ml) e extraída com EtOAc (2x25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados por papel separador de fase e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel (100% hexanos) para gerar 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (17 mg, 0,09 mmol, 10,5 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,35-6,40 (m, 1H), 5,95-6,01 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 2H), 1,24 (s, 6H) ppm.

Etapa D: Preparação de *trans*-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: 6-cloro-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (15 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e NaHCO<sub>3</sub> (aquoso saturado, 5 ml) e agitada a 0 °C. mCPBA (20 mg, 0,08 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 3 dias. A mistura foi extraída com várias porções de DCM em uma frita separador de fase, concentrada, e tomada em hidróxido de amônio concentrado (906 µL, 8,1 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e então em um banho de areia 100 °C por 3h. A reação foi resfriada e concentrada para gerar *trans*-1-amino-7-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (21 mg). Este material continha algumas impurezas derivadas de mCPBA mas foi usado nas reações subsequentes sem purificação. MS (apci) m/z = 226,1 (M+H).

## Intermediário X5



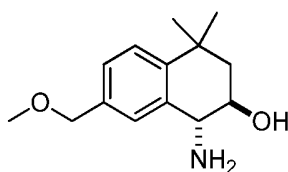


trans-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparação de 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: 1,2-dihidronaftaleno (2,00 g, 15,4 mmol) foi dissolvido em DCM (75 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (75 mL) e resfriada até 0 °C. mCPBA (4,17 g, 16,9 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados por papel separador de fase e concentrados para gerar 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (2,20 g, 15,0 mmol, 98,0 % rendimento). MS (apci) m/z = 147,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de trans-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ol: 1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,00 g, 6,8 mmol) e NH<sub>4</sub>OH (4,8 g, 136 mmol) foram combinados em um tubo vedado e aquecido a 60 °C por 3 horas. O precipitado que formou foi coletado e lavado com água e éter para gerar trans-1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-ol (122 mg, 0,7475 mmol, 10,93 % rendimento). MS (apci) m/z = 147,1 (M-NH<sub>3</sub>).

**Intermediário X6**



trans-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol

Etapa A: Preparação de 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: Metoximetiltrifluorborato de potássio (1,20 g, 7,90 mmol), 7-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (1,00 g, 3,95 mmol), Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano aduto (0,645 g, 0,790 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,44 g, 19,8 mmol) foram combinados em dioxano (2 mL) e água (0,5 mL) e desgaseificada por borbulhamento N<sub>2</sub> pela solução por 10 minutos. A reação foi então vedada em um tubo de vidro e aquecido em um banho de areia a 100 °C por 6 horas e então em um banho de areia de 120 °C por 15 horas. A reação foi resfriada, vertida em salmoura (50 mL) e extraída com EtOAc (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e purificados por coluna de sílica gel (0-10% EtOAc/hexanos) para gerar 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (162 mg, 0,742 mmol, 18,8 % rendimento). MS (apci) m/z = 219,1 (M+H).

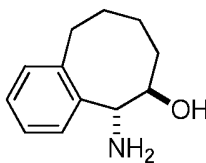
Etapa B: Preparação de 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (210 mg, 0,962 mmol) foi dissolvido em MeOH (20 mL) e NaBH<sub>4</sub> (54,6 mg, 1,44 mmol) foi adicionado em pequenas porções. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e parcialmente concentrada. NaOH 2N (20 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (2x 50 mL), filtrado por papel separador de fase e concentrada para gerar 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (203 mg, 0,921 mmol, 95,8 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,40 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,56-

1,64 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm.

Etapa C: Preparação de 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: 7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (130 mg, 0,590 mmol) foi dissolvido em 10 ml de éter seco e Martin Sulfurano (516 mg, 0,767 mmol) adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, 5 mL de 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso saturado adicionado e a reação foi agitada por 1 hora e filtrada por Celite®. Salmoura foi adicionado ao filtrado e a mistura foi extraída com várias porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram filtrado por papel separador de fase, concentrados e purificados por coluna de sílica gel (0-10% EtOAc/hexanos) para gerar 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (100 mg, 0,49 mmol, 83,8 % rendimento). MS (apci) m/z = 203,1 (M+H).

Etapa D: Preparação de *trans*-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: 6-(metoximetil)-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (100 mg, 0,494 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 ml) e agitada a 0 °C. mCPBA (183 mg, 0,742 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com várias porções de DCM em uma frita separador de fase, concentrada, e tomada em hidróxido de amônio concentrado (2623,2 µL, 45,810 mmol). A reação foi agitada em um banho de areia de 60 °C por 2 horas, resfriada e concentrada para gerar *trans*-1-amino-7-(metoximetil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (100 mg, 0,42 mmol, 88 % rendimento por duas etapas). Este material continha algumas impurezas derivadas mas foi usado nas reações subsequentes sem purificação. MS (apci) m/z = 219,1 (M-NH<sub>3</sub>).

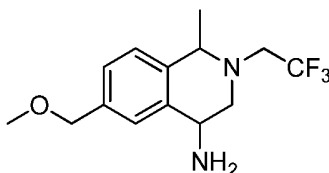
### Intermediário X7



#### trans-5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-6-ol

*trans*-5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-6-ol foi sintetizado a partir de 1-Benzosuberone em 23,9% rendimento geral usando o método como descrito para o Intermediário X1, Etapas A-D. O obtido *trans*-5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-6-ol continha algumas impurezas mas foi usado nas reações subsequentes sem purificação MS (apci)  $m/z = 178,1$  (M+H).

### Intermediário X8



#### 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina

Etapa A: Preparação de 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina: 1-(4-(metoximetil)fenil)etanona (500 mg, 3,05 mmol) e 2,2-dimetoxietanamina (480 mg, 4,57 mmol) foram combinados em 3 mL de  $\text{CHCl}_3$  e agitados por 15 minutos.  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  (839 mg, 3,96 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas.  $\text{AcOH}$  (1 gota) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, extinta com água (3

mL) e extraída com DCM (3x 10 mL) em uma frita separador de fase. Os extratos orgânicos combinados foram concentrados para gerar 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (610 mg, 2,41 mmol, 79,1 % rendimento). MS (apci) m/z = 254,2 (M+H).

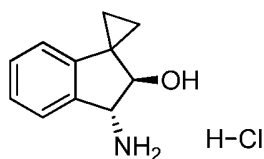
Etapa B: Preparação de N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluor-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina: 2,2-dimetoxi-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (250 mg, 0,987 mmol), NEt<sub>3</sub> (413 µl, 2,96 mmol) e 2,2,2-trifluoretil trifluormetanosulfonato (275 mg, 1,18 mmol) foram combinados e agitados em temperatura ambiente durante a noite, a 60 °C por 24 horas e então a 100 °C por 24 horas. A reação foi carregada em um amostrador a e purificado por coluna de fase reversa (0-80% Acetonitrila/H<sub>2</sub>O) para gerar N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluor-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (278 mg, 0,829 mmol, 84,0 % rendimento). MS (apci) m/z = 254,2 (M-MeOH).

Etapa C: Preparação de 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol: N-(2,2-dimetoxietil)-2,2,2-trifluor-N-(1-(4-(metoximetil)fenil)etil)etanamina (330 mg, 0,984 mmol) e ácido perclórico (70% em água, 2 mL) foram combinados e agitados em temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi vertida em uma mistura de gelo e NaOH 2N (50 mL) e extraída com várias porções de EtOAc, filtrada por papel PS e concentrada. A mistura foi purificado por coluna de fase reversa usando 0-70% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para gerar 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (143 mg, 0,494 mmol, 50,2 % rendimento) como uma mistura ~ 1:2 de diastereoisômeros. MS (apci) m/z = 290,1 (M+H)

Etapa D: Preparação de 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ol (25 mg, 0,086 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL) e tionil cloreto (13 µL, 0,17 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2h e então a 50 °C por 20 minutos, concentrada, e DMF e NaN<sub>3</sub> (52,8 mg, 0,812 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada temperatura ambiente por 1 hora e então a 100 °C por 30 minutos. A mistura foi carregada em um amostrador e purificado por cromatografia de coluna de fase reversa usando 0-70% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para gerar 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg, 0,0636 mmol, 78,3 % rendimento). MS (apci) m/z = 287,1 (M-N<sub>2</sub>).

Etapa E: Preparação de 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina: 4-azido-6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (20 mg, 0,064 mmol) e 10 % Pd/C (6,8 mg, 0,0064 mmol) foram misturados em 1 mL de MeOH e agitada sob um balão de H<sub>2</sub> por 3 horas. A reação foi filtrada e concentrada para gerar 6-(metoximetil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (18 mg, 0,062 mmol, 98 % rendimento) que foi usado sem purificação. MS (apci) m/z = 272,1 (M-NH<sub>3</sub>).

### Intermediário X9



(2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-(2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-yl)]

inden]-2'-ol cloridrato

Etapa A: Preparação de *tert*-butil (*trans*-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato: A uma solução de *trans*-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Exemplo 55, Etapa C, 425 mg, 2,425 mmol) em DCM (15 mL) foram adicionados DIEA (845 µL, 4,851 mmol) e Boc<sub>2</sub>O (582 mg, 2,668 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 22 horas, então diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL), extraída com DCM (2 x 25 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para gerar o produto como um sólido bege (636 mg, 95% rendimento).

Etapa B: Preparação de *trans*-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato: A uma solução de *tert*-butil (*trans*-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato (455 mg, 1,65 mmol) em piridina (4,13 mL, 1,65 mmol) foram adicionados DMAP (20,2 mg, 0,165 mmol) então Ac<sub>2</sub>O (468 µL, 4,96 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, então foi diluída com HCl aquoso (1 M, 60 mL), então extraída com DCM (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O (50 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, concentradas e secas sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido marrom (477 mg, 91% rendimento).

Etapa C: Preparação de (2'R,3'R)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato: *trans*-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato racêmico (477 mg, 1,503 mmol) foi

separado por HPLC quiral (Chiral Tech OJ-H, 22 mm x 250 mm, 5  $\mu$  tamanho de partícula, 7,5% etanol : 92,5% hexanos, 22 mL/min, 220 nm). O primeiro pico a eluir foi coletado e concentrado para gerar o produto como um sólido branco (168 mg, 35% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (d, 1H), 7,28–7,19 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,20 (br m, 1H), 4,82 (br m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,25 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,88 (m, 1H).

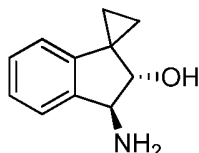
Etapa D: Preparação de *tert*-butil ((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato: A uma solução de (2'R,3'R)-3'-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato (168 mg, 0,529 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (109,7 mg, 0,794 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então diluída com 20% iPrOH/80% DCM (10 mL), filtrado por um plug de sílica, rinsando com 20% iPrOH/80% DCM (2 x 20 mL). O eluente foi concentrado para gerar o produto como um sólido quase branco (145 mg, 99% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15–7,25 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 5,03 (br s, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,10 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,60 (m, 1H).

Etapa E: Preparação de (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol cloridrato: A uma solução de *tert*-butil ((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato (145 mg, 0,527 mmol) em iPrOH (2,5 mL) foi adicionado HCl (5–6M em iPrOH, 1,05 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas e então concentrada. O sólido foi diluído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 mL) e concentrado (3x), então seco sob alto vácuo para gerar o sal HCl do produto como um sólido amarelo (110 mg, 99% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$



7,43 (dd, 1H), 7,34 (tt, 1H), 7,26 (dt, 1H), 6,87 (br d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,75 (m, 1H).

### Intermediário X10



(2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol

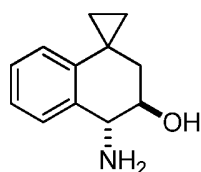
Etapa A: Preparação de (2'S,3'S)-3'-((tert-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato: *trans*-3'-((tert-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato racêmico (Intermediário X9, Etapa B, 176 mg, 0,555 mmol) foi separado por HPLC quiral (Chiral Tech OJ-H, 22 mm x 250 mm, 5  $\mu$  tamanho de partícula, 7,5% etanol : 92,5% hexanos, 22 mL/min, 220 nm). O segundo pico a eluir foi coletado e concentrado para gerar o produto como um sólido bege (63,4 mg, 36% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,24 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,86 (m, 1H).

Etapa B: Preparação de *tert*-butil ((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato: A uma solução de (2'S,3'S)-3'-((tert-butoxicarbonil)amino)-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-il acetato (55,4 mg, 0,200 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (41,4 mg, 0,300 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então

diluída com 20% iPrOH/80% DCM (10 mL), filtrado por um plug de sílica, rinsando com 20% iPrOH/80% DCM (2 x 20 mL). O eluente foi concentrado para gerar o produto como um sólido laranja pálido (55,4 mg, 100% rendimento).

Etapa C: Preparação de (2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol: A uma solução de *tert*-butil ((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)carbamato (55,4 mg, 0,201 mmol) em iPrOH (1,3 mL) foi adicionado HCl (5-6M em iPrOH, 0,2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e mais HCl (5-6M em iPrOH, 0,2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, e mais HCl (5-6M em iPrOH, 0,2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (25 mL), extraída com 10% MeOH/90% DCM (3 x 25 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para gerar o produto como um sólido azul claro (18,4 mg, 52% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,68 (m, 1H).

### Intermediário X11



trans-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol

Etapa A: Preparação de 1-metilene-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno: A uma suspensão de

metiltrifenilfosfônio brometo (8,797 g, 24,626 mmol) in Et<sub>2</sub>O (90 mL) sob N<sub>2</sub> foi adicionado KOtBu (2,763 g, 24,626 mmol) em várias porções durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então foi resfriada até 0 °C e uma solução de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2,737 mL, 20,522 mmol) em Et<sub>2</sub>O (10 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada por Celite® e enxaguada com Et<sub>2</sub>O (4 x 100 mL), e concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com hexanos, para gerar o produto como um óleo incolor (3,02 g, 102% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,95 (dd, 1H), 2,85 (dd, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

Etapa B: Preparação de 3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]: A uma solução de dietil zinco (1M em hexanos, 31,2 mL, 31,2 mmol) e DCM (80 mL), sob fluxo de N<sub>2</sub> e resfriada até 0 °C, foi adicionado uma solução de TFA (2,40 mL, 31,204 mmol) em DCM (10 mL) sob gotejamento durante 25 minutos. Ao fim da adição, DCM (10 mL) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 30 minutos. Diiodometano (2,51 mL, 31,204 mmol) foi adicionado sob gotejamento durante 5 minutos, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora. Uma solução de 1-metileno-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (3,0 g, 20,803 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado sob gotejamento durante 5 minutos, então a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL), agitada por 30 minutos, então filtrada por Celite®, rinsando com DCM (3 x 50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com DCM (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e parcialmente concentrada para gerar o produto como um óleo

amarelo (12,88 g, 389% rendimento). O produto continha ambos DCM e CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> por análise <sup>1</sup>H NMR e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,04 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,30 (s, 5H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 3,87 (s, 10H, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>), 2,88 (dd, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).

Etapa C: Preparação de 2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'(3'H)-ona: A uma solução de 3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno] (3,29 g, 20,791 mmol) em DCM (100 mL) resfriada até 0 °C foram adicionados CrO<sub>3</sub> (0,416 g, 4,158 mmol), então *tert*-butil hidroperoxide (43,1 mL, 311,9 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente lentamente e agitada por 24 horas, então a mistura de reação foi diluída com MeOH (50 mL) e água (200 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (100 mL) e salmoura (100 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-30% acetona/hexanos, para gerar o produto como um óleo laranja (1,68 g, 47% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 2,78 (dd, 2H), 1,99 (dd, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

Etapa D: Preparação de 3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol: A uma solução de 2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'(3'H)-ona (1,68 g, 9,755 mmol) em MeOH (32 mL) resfriada até 0 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,443 g, 11,706 mmol) in várias porções over 10 min. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente lentamente e agitada por 17 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados

para gerar o produto como um xarope laranja-pêssego (927 mg, 55% rendimento).

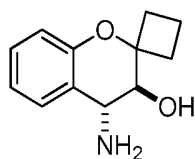
Etapa E: Preparação de 2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]: A uma solução de 3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol (927 mg, 5,320 mmol) em tolueno (17 mL) foi adicionado TsOH-H<sub>2</sub>O (50,6 mg, 0,266 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 110 °C por 90 minutos, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com hexanos, para gerar o produto como uma solução em hexanos e tolueno (3,13 g, 377% rendimento). O produto continha ambos hexanos e tolueno por análise <sup>1</sup>H NMR e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa F: Preparação de trans-3'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol: A uma solução de 2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno] (100 mg, 0,640 mmol) em DMSO (1,3 mL) foram adicionados H<sub>2</sub>O (115 µL, 6,401 mmol) então NBS (125 mg, 0,704 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 21 horas, então foi diluída com água (20 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-50% acetona/hexanos, para gerar o produto como um resíduo amarelo pálido (13 mg, 8% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,49 (ddd, 1H), 2,62 (br s, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,86 (m, 1H).

Etapa G: Preparação de 2',7b'-dihidro-1a'H-spiro[ciclopropano-1,3'-nafto[1,2-b]oxireno]: A uma solução de *trans*-3'-bromo-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-ol (13 mg, 0,0514 mmol) em Et<sub>2</sub>O (2,5 mL) foi adicionado KOH (140 mg, 2,495 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 23 horas, então mais KOH (140 mg, 2,495 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, então foi filtrada, enxaguada com Et<sub>2</sub>O, e concentrada para gerar o produto como um óleo incolor (18 mg, 204% rendimento). O produto continha Et<sub>2</sub>O por análise NMR, e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa H: Preparação de *trans*-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol: A uma solução de 2',7b'-dihidro-1a'H-spiro[ciclopropano-1,3'-nafto[1,2-b]oxireno] (8 mg, 0,047 mmol) NH<sub>3</sub> (7N em MeOH, 0,5 mL) foi adicionado NH<sub>4</sub>OH (0,5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 2,5 horas, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (10 mL), acidificada com HCl (1 M aquoso, 4 mL), então extraída com Et<sub>2</sub>O (10 mL), que foi descartado. A fase aquosa foi então deixada básica por adição de NaOH aquoso (4 M aquoso, 0,5 mL), então extraída com 10% MeOH/90% DCM (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, concentradas e secas sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido bege (5,6 mg, 64% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (br s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,81 (m, 1H).

## **Intermediário X12**



trans-4-aminospiro[chroman-2,1'-ciclobutan]-3-ol

Etapa A: espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona: A uma suspensão de 1-(2-hidroxifenil)etanona (3,0 g, 22,035 mmol) em MeOH (37 mL) foi adicionado pirrolidina (3,679 mL, 44,070 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, e então ciclobutanona (1,65 mL, 22,035 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 19 horas, então mais ciclobutanona (1,0 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 65 °C por 5 dias. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (100 mL), extraída com DCM (3 x 100 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com HCl aquoso (1 M, 200 mL), então H<sub>2</sub>O (200 mL), então salmoura (200 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-30% acetona/hexanos, para gerar o produto como um óleo laranja (2,92 mg, 70% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 6,99 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,72 (m, 1H).

Etapa B: espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol: A uma solução de espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona (1,00 g, 5,313 mmol) em MeOH (17 mL) resfriada até 0 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,241 g, 6,375 mmol) em várias porções durante 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente lentamente e agitada por 19 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados

para gerar o produto como um xarope amarelo espesso (715 mg, 71% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

Etapa C: espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano]: A uma solução de espiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol (715 mg, 3,758 mmol) em DCM (7,5 mL) foram adicionadas peneiras moleculares (350 mg, 4A, em pó, ativado, seco em forno) e MP-TsOH (46 mg, 0,188 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias, então mais peneiras moleculares (300 mg, 4A, em pó, ativado, seco em forno) e MP-TsOH (46 mg, 0,188 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. A mistura de reação foi filtrada, enxaguada com DCM, e concentrada. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-25% acetona/hexanos, para gerar o produto como um óleo amarelo pálido (135 mg, 21% rendimento). O produto foi impuro por análise  $^1\text{H}$  NMR e foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa D: trans-3-bromoespiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol: A uma solução de espiro[cromeno-2,1'-ciclobutano] (135 mg, 0,784 mmol) em DMSO (1,5 mL) foram adicionados  $\text{H}_2\text{O}$  (141  $\mu\text{L}$ , 7,839 mmol) então NBS (153 mg, 0,862 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, então foi diluída com água (20 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-25% acetona/hexanos, para gerar o produto como um xarope incolor espesso (115 mg, 55% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (dd, 1H), 7,26 (dt, 1H),



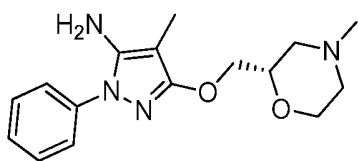
7,00

(dd, 1H), 6,94 (dt, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

Etapa E: 1a',7b'-dihidrospiro[ciclobutano-1,2'-oxireno[2,3-c]cromeno]: A uma solução de *trans*-3-bromospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ol (115 mg, 0,427 mmol) em Et<sub>2</sub>O (21 mL) foi adicionado KOH (1,2 g, 21,4 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então foi filtrada, enxaguada com Et<sub>2</sub>O, e concentrada para gerar o produto como um óleo incolor (79,8 mg, 99% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H).

Etapa F: *trans*-4-aminospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3-ol: A uma solução turva de 1a',7b'-dihidrospiro[ciclobutano-1,2'-oxireno[2,3-c]cromeno] (80 mg, 0,425 mmol) em NH<sub>3</sub> (7N em MeOH, 0,5 mL) foi adicionado NH<sub>4</sub>OH (1 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 2 horas, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (10 mL), então extraída com 10% MeOH/90% DCM (2 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, concentradas e secas sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido branco (76 mg, 87% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,54 d, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,52 (br s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 1H).

## Intermediário Y1



(S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de (S)-tert-butil 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato:

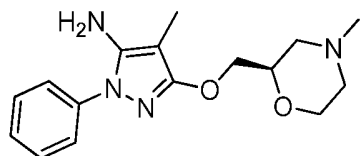
Uma mistura de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 2, Etapa A, 335 mg, 1,77 mmol), (S)-tert-butil 2-(bromometil)morfolina-4-carboxilato (496 mg, 1,77 mmol) e carbonato de potássio (612 mg, 4,43 mmol) em DMF seco (15 mL) foi aquecida a 70 °C por 45 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e foi adicionado a H<sub>2</sub>O gelada (10 mL) com dissolução de todo o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura foi extraída com 50% EtOAc/hexanos (3X) e os extratos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2X) e NaCl saturado. A porção orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>/carvão ativado, eluída por um plug SiO<sub>2</sub> (50% EtOAc/hexanos) e concentrada para gerar o produto como uma espuma branca que foi seca em vácuo (418 mg, 61%). MS (apci) m/z = 389,3 (M+H).

Etapa B: Preparação de (S)-4-metil-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: (S)-tert-butil 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (332 mg, 0,855 mmol) foi dissolvido em 5M HCl resfriado em iPrOH (10 mL) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada e o sólido branco residual foi lavado com Et<sub>2</sub>O (2X) e seco. O sólido foi dissolvido em H<sub>2</sub>O (5 mL) e 2M NaOH foi adicionado até pH=13. A solução foi saturada com NaCl(s) e EtOAc (5 mL) foi adicionado. A mistura bifásica foi agitada por 1 hora, a camada orgânica removida e a porção

aquosa extraída com EtOAc (2X). As frações EtOAc combinadas foram secas em  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O xarope incolor resultante foi seco em vácuo para fornecer o composto título como uma espuma branca (220 mg, 89%). MS (apci)  $m/z = 289,2$  (M+H).

Etapa C: (S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: Uma mistura de (S)-4-metil-3-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (218 mg, 0,756 mmol) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (506 mg, 2,27 mmol) em 1,2-DCE (4 mL) foi resfriada até 0 °C e 37% aquoso formaldeído (62,5  $\mu\text{L}$ , 0,832 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 15 horas durante cujo tempo a temperatura gradualmente atingiu ambiente. A mistura foi tratada com 1,0M NaOH resfriado (8 mL) e misturada em temperatura ambiente por 30 minutos. NaCl (s) foi adicionado até saturação e a camada orgânica foi removida. A porção aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2X) e as frações orgânicas combinadas secas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ /carvão ativado. A solução foi filtrada por um plug de  $\text{SiO}_2$  capeado com uma camada de  $\text{MgSO}_4$  usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOAc então 5% (9:1 MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ )/EtOAc para eluição. O pool de produto foi concentrado para gerar o composto título como um sólido ceroso incoloro que foi seco em vácuo (155 mg, 68%). MS (apci)  $m/z = 303,2$  (M+H).

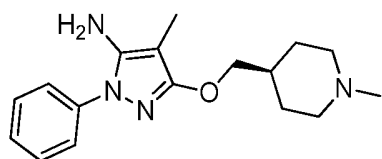
## Intermediário Y2



(R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Usando (R)-*tert*-butil 2-(bromometil)morfolina-4-carboxilato no procedimento descrito para o Intermediário Y1, o composto título foi preparado como uma espuma branca (44% durante 3 etapas). MS (apci)  $m/z = 303,2$  (M+H).

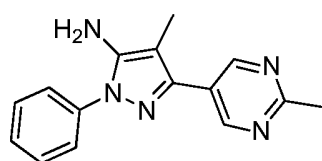
### Intermediário Y3



4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Usando *tert*-butil 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato no procedimento descrito para o Intermediário Y1, o composto título foi preparado como um sólido branco (25% durante 3 etapas). MS (apci)  $m/z = 301,2$  (M+H).

### Intermediário Y4



4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina

Etapa A: Preparação de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona: Uma mistura de etil 2-cianopropanoato (50,5 g, 397,2 mmol) e fenilhidrazina (39 mL, 397,2 mmol) em dioxano (100 mL) foi aquecida a 110 °C por 5 dias. A mistura resfriada foi concentrada até 1/2 volume então resfriada em gelo e

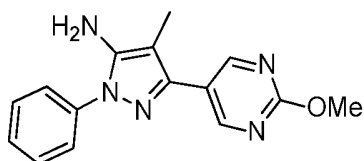
triturada com Et<sub>2</sub>O frio. Os sólidos resultantes foram filtrados, lavados extensivamente com Et<sub>2</sub>O e secos em vácuo para gerar 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (34,69 g, 46% rendimento) como um pó branco peludo. MS (apci) m/z = 190,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluormetano sulfonato: Uma suspensão de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (13,72 g, 72,5 mmol) e N-fenilbis(trifluormetilsulfonamida) (27,2 g, 76,1 mmol) em DMF (100 mL) foi tratada com DIEA (37,9 mL, 217,5 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi particionada entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 mL) e EtOAc (200 mL) e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 x 50 mL) e salmoura (50 mL) então secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 4:1 hexanos/EtOAc, para gerar 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluormetano sulfonato (23,1 g, 99% rendimento) como um sólido amarelo. MS (apci) m/z = 322,0 (M+H).

Etapa C: Preparação de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina: 5-Amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il trifluormetano sulfonato (900 mg, 2,8 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (925 mg, 4,2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,55 g, 11,2 mmol) e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (324 mg, 0,28 mmol) foram combinados em tolueno (10 mL), água (5 mL) e EtOH (2,5 mL) e aquecidos até 95 °C em um tubo vedado por 16 horas. A mistura resfriada foi filtrada e o filtrado foi particionada entre água (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com

salmoura (30 mL), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 2% MeOH/DCM para gerar o composto título (533 mg, 72% rendimento) como um sólido rosa. MS (apci) m/z = 266,1 (M+H).

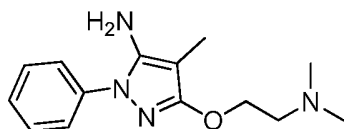
#### Intermediário Y5



#### 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5- amina

Preparado de acordo com o procedimento para o Intermediário Y4, substituindo 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina por ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborônico na Etapa C, para gerar o composto título (138 mg, 78% rendimento) como uma espuma creme. MS (apci) m/z = 282,1 (M+H).

#### Intermediário Y6

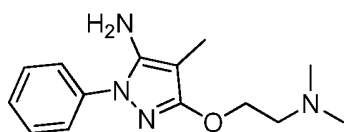


#### 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5- amina

À um tubo de reação de pressão de parede espessa enchido com uma mistura de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 2, Etapa A, 171 mg, 0,903 mmol), 2-cloro-N,N-

dimetiletanamina cloridrato (130 mg, 0,903 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (882 mg, 2,71 mmol) foi adicionado DMA (1,8 mL). A suspensão branca foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e então a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi particionada entre água e DCM (20 mL cada). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 × 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 × 20 mL), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas a um óleo marrom escuro. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica (10-20% MeOH/DCM) para gerar o produto como sólido bege (0,13 g, 51% rendimento). MS (apci) m/z = 261,2 (M+H).

#### Intermediário Y6

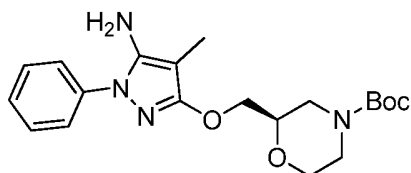


#### 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5- amina

À um tubo de reação de pressão de parede espessa enchido com uma mistura de 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 2, Etapa A, 171 mg, 0,903 mmol), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina cloridrato (130 mg, 0,903 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (882 mg, 2,71 mmol) foi adicionado DMA (1,8 mL). A suspensão branca foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e então a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi particionada entre água e DCM (20 mL cada). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 × 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 × 20 mL), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas a um óleo marrom escuro. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica (10-20% MeOH/DCM) para gerar o produto como sólido

bege (0,13 g, 51% rendimento). MS (apci) m/z = 261,2 (M+H).

### Intermediário Y7



(R)-tert-butyl 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato

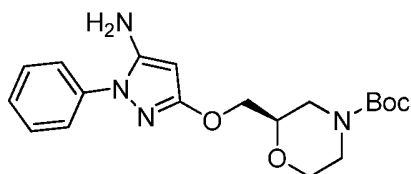
Etapa A: Preparação de (R)-tert-butyl 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (R)-tert-butyl 2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxilato (2,0 g, 9,205 mmol) e DIEA (2,084 mL, 11,97 mmol) em DCM (46 mL), resfriada até 0 °C, foi adicionado MsCl (0,819 mL, 10,59 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até temperatura ambiente durante 2 horas, então foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL), fases separadas, e a fase aquosa extraída com DCM (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para gerar o produto como um óleo amarelo pálido (3,11 g, 114% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (d, 2H), 3,99-3,80 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa B: Preparação de (R)-tert-butyl 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: À 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 2, Etapa A, 640 mg, 3,386 mmol) foram adicionados DMA (7 mL), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,21 g, 6,772 mmol), e (R)-tert-butyl 2-(((metilsulfonil)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (1,00 g, 3,386 mmol). A mistura foi aquecida em um tubo de pressão vedado a 110 °C por 17 horas, então



resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi particionada entre água (40 mL) e DCM (40 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3 x 50 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-50% acetona/hexanos, para gerar o produto como um xarope âmbar espesso (871 mg, 66% rendimento). MS (apci) m/z = 389,2 (M+H).

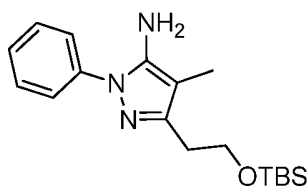
### Intermediário Y8



(R)-tert-butyl 2-(((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato

Preparado de acordo com o procedimento do Intermediário Y7, substituindo 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona na Etapa B com 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 203, Etapa A), para gerar o produto como um xarope âmbar espesso (489 mg, 39% rendimento). MS (apci) m/z = 375,2 (M+H).

### Intermediário Y9

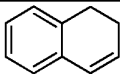
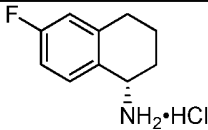
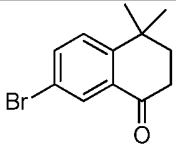
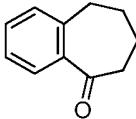
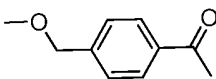


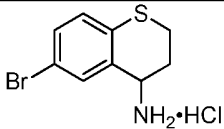
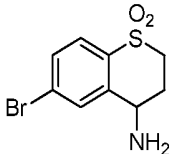
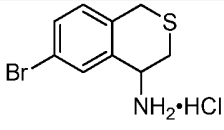
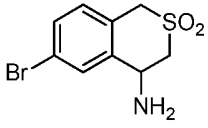
3-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-

### pirazol-5-amina

A uma solução de 2-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanol (Intermediário P127, 172 mg, 0,792 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados TBDMS-Cl (263 mg, 1,74 mmol), então imidazol (135 mg, 1,98 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, então foi diluída com H<sub>2</sub>O (20 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas para gerar o produto como um xarope marro pálido (249 mg, 95% rendimento). MS (apci) m/z = 332,2 (M+H).

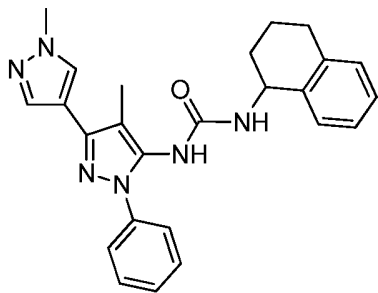
A tabela abaixo fornece uma lista de compostos comercialmente disponíveis que foram usados na síntese de intermediários e exemplos.

Estrutura	Vendedor/No. de catálogo	CAS#
	Alfa Aesar/AAAL11430-06	447-53-0
	J & W/20-0827S	Não disponível
	CiVenti Chem/CV-1709	166978-46-7
	Aldrich/B10587	826-73-3
	NOVEL Chemical Solutions/AC0320	Não disponível

Estrutura	Vendedor/No. de catálogo	CAS#
	Combi-Blocks, Inc./SS-0260	1170470-60-6
	Activate Scientific/AS2100M500	Não disponível
	Combi-Blocks, Inc./SS-0277	Não disponível
	Activate Scientific/AS2096M500	Não disponível

## Preparação de Exemplos sintéticos

### Exemplo 1



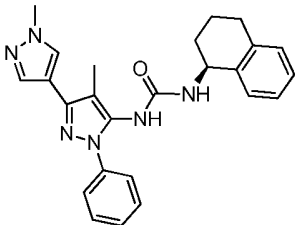
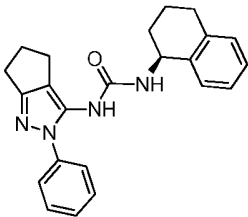
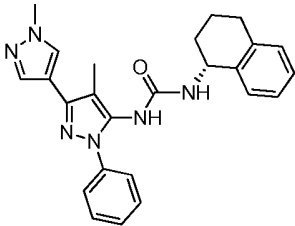
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

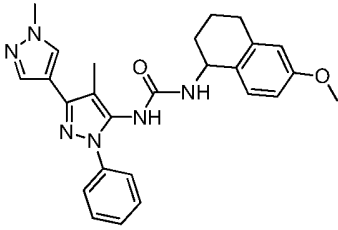
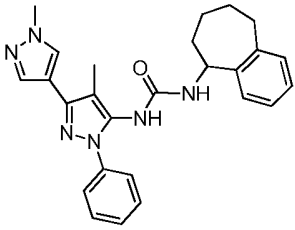
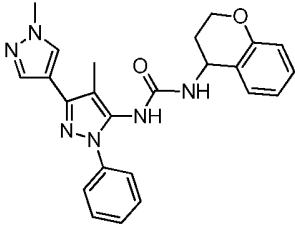
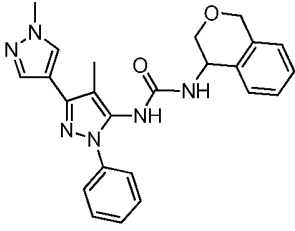
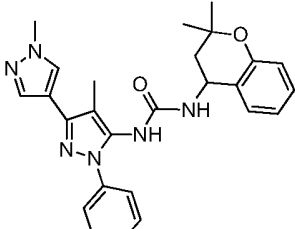
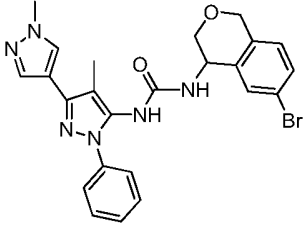
1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (59,1 mg, 0,402 mmol), fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (Intermediário 13; 100 mg, 0,268 mmol) e DIEA (233 µL, 1,34 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em

coluna de fase reversa, eluindo com 10-80% acetonitrila/água, para gerar o composto título (71 mg, 0,166 mmol, 62,2 % rendimento). (MS (apci) m/z = 427,2 (M+H)).

Os compostos na tabela 2 foram preparados por reação da amina apropriada da tabela 1 com o intermediário fenilcarbamato apropriado usando o método descrito para o exemplo 1.

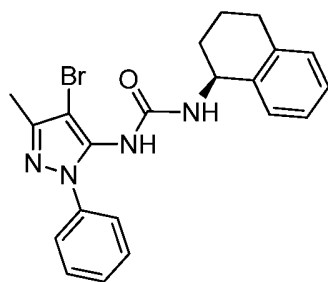
**Tabela 2**

<b>Exemplo #</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Nome</b>	<b>MS (apci) m/z</b>
<b>2</b>		(S)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	427,2 (M+H)
<b>3</b>		(S)-1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	373,2 (M+H)
<b>4</b>		(R)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	427,2 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
5		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	457,2 (M+H)
6		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)ureia	441,2 (M+H)
7		1-(croman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)ureia	429,2 (M+H)
8		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(isocroman-4-il)ureia	429,2 (M+H)
9		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,2-dimetilcroman-4-il)ureia	457,2 (M+H)
10		1-(6-bromoisocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol-5-il)ureia	507,1; 509,1 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		bipirazol]-5-il)ureia	

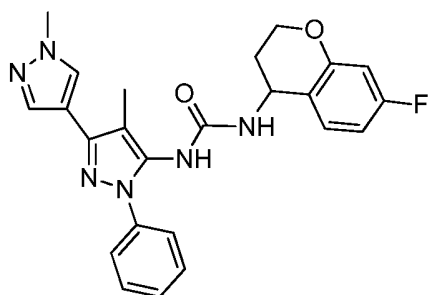
### Exemplo 11



(S)-1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

Fenil (3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (Intermediário 1; 40 mg, 0,136 mmol) foi dissolvido em 1 mL de DCM e N-Bromosuccinimida (29,1 mg, 0,164 mmol) foi adicionado. (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (30,1 mg, 0,205 mmol) foi adicionado seguido por DIEA (119 µL, 0,682 mmol). A reação foi agitada por 2 horas, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-90% acetonitrila/água, para gerar o composto título (56 mg, 0,132 mmol, 96,5% rendimento). (MS (apci) m/z = 425,0; 427,0 (M+H)).

### Exemplo 12



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(7-fluorcroman-4-il)ureia

Etapa A: Preparação de 7-fluorcroman-4-ona oxima. 7-fluorcroman-4-ona (1,00 g, 6,02 mmol), hidroxilamina cloridrato (0,627 g, 9,03 mmol) e NaOAc (0,741 g, 9,03 mmol) foram combinados em EtOH (40 mL) e aquecidos até 100 °C em um frasco vedado durante a noite. A reação foi filtrada por Celite® para gerar o composto título como uma solução 0,15M em EtOH (40 mL, 6,02 mmol). MS (apci) m/z = 182,1 (M+H).

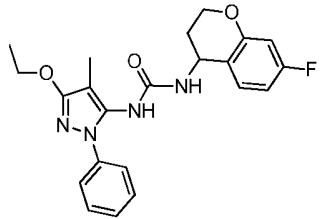
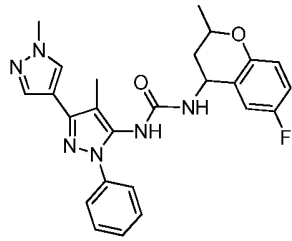
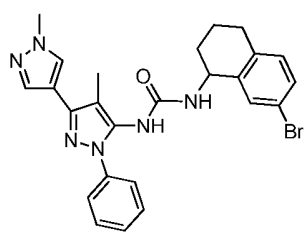
Etapa B: Preparação de 7-fluorcroman-4-amina. Zn pó (1970 mg, 30,1 mmol) foi adicionado a 7-fluorcroman-4-ona oxima (solução em EtOH, 20056 µL, 3,01 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A reação foi filtrado por Celite® e concentrada. O produto bruto foi tomado em 1N HCl (20 mL) e lavado com EtOAc (40 mL). A camada aquosa foi ajustada para pH >10 com NaOH 2N e extraída com DCM (2x 50 mL). Os extratos DCM combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para fornecer o composto título (488 mg, 2,92 mmol, 97,0% rendimento). MS (apci) m/z = 151,1 (M+H-NH<sub>3</sub>).

Etapa C: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(7-fluorcroman-4-il)ureia. Fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (25 mg, 0,0670 mmol), 7-fluorcroman-4-amina (16,8 mg, 0,100

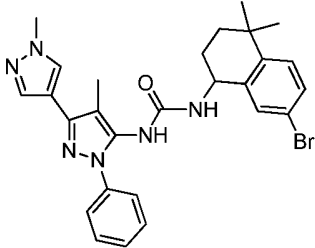
mmol) e DIEA (117  $\mu$ L, 0,670 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70% acetonitrila/água, para gerar o composto título (19,5 mg, 0,0437 mmol, 65,2 % rendimento). MS (apci) m/z = 447,1 (M+H).

Os compostos na tabela 3 foram preparados usando a cetona apropriada da tabela 1 de acordo com o método como descrito para o exemplo 12 e usando o intermediário fenilcarbamato apropriado na Etapa C.

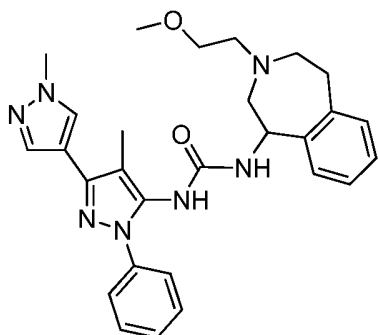
**Tabela 3**

<b>Exemplo #</b>	<b>Estrutura</b>	<b>Nome</b>	<b>MS (apci) m/z</b>
<b>13</b>		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(7-fluorcroman-4-il)ureia	411,2 (M+H)
<b>14</b>		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-fluor-2-metilcroman-4-il)ureia	461,2 (M+H)
<b>15</b>		1-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	503,1; 505,0 (M-H)



Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
16		1-(7-bromo-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	533,1; 535,1 (M+H)

### Exemplo 17



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia

Etapa A: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia.

1-Amino-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-2(3H)-ona (260 mg, 1,47 mmol), fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (Intermediário 13; 500 mg, 1,34 mmol) e DIEA (1166 µL, 6,70 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada temperatura ambiente por 2 horas. Uma pasta branca espessa se formou. Água (2 mL) foi adicionado e o sólido branco foi coletado,

lavado com água (1 mL) e DCM (2 x 1 mL) e seco com ar para gerar o composto título (517 mg, 1,13 mmol, 84,8 % rendimento). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).


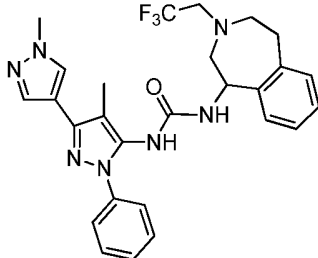

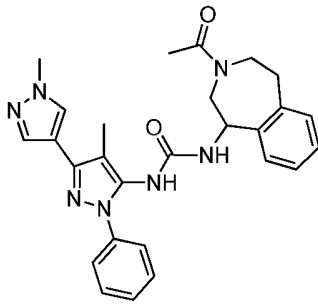
Etapa B: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia. 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia (100 mg, 0,2195 mmol) foi dissolvido em 5 mL de THF e uma solução de LAH em THF (548,8 µL, 0,5488 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Mais LAH (548,8 µL, 0,5488 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.(10 H<sub>2</sub>O) (3537 mg, 10,98 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas, filtrada e concentrada. O produto bruto foi por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70% acetonitrila/água, para gerar o composto título (40 mg, 0,09059 mmol, 41,27% rendimento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

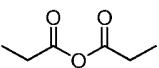
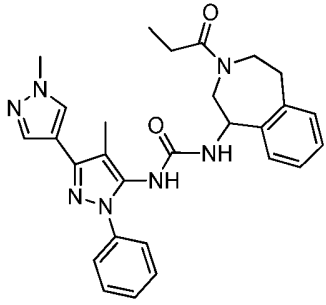
Etapa C: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia. 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia (20,00 mg, 0,04530 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (18,89 mg, 0,1359 mmol) e DIEA (39,45 µL, 0,2265 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70 % acetonitrila/água, para gerar o composto título (6,3 mg, 0,01261 mmol, 27,84 % rendimento). MS (apci) m/z = 500,3 (M+H).

Os compostos na tabela 4 foram preparados usando o método

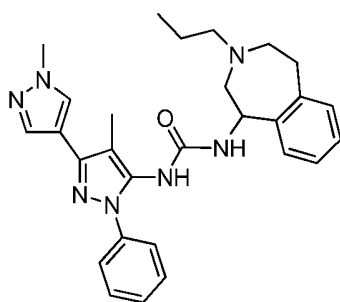
como descrito para o exemplo 17, Etapa C usando o Eletrófilo especificado em vez de 1-bromo-2-metoxietano.

**Tabela 4**

Ex. #	Eletrófilo	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
18			1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia	522,2 (M-H)
19			1-(3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)ureia	482,2 (M-H)

Ex. #	Eletrófilo	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
20			1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-propionil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia	498,2 (M+H)

### Exemplo 21

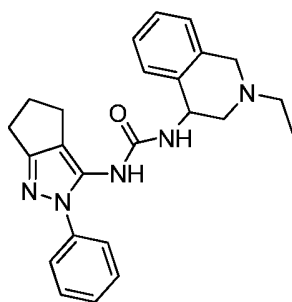


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il)ureia (15,00 mg, 0,03397 mmol), propionaldeído (9,866 mg, 0,1699 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (14,40 mg, 0,06795 mmol) foram combinados em 1 mL

de DCM e agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Mais  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (14,40 mg, 0,06795 mmol) e 1 mL de THF foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. NaOH (1N, 1 mL) e DCM (3 mL) foram adicionados e a reação foi agitada e filtrada por uma frita separadora de fase. O extrato orgânico foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-80% acetonitrila/água, para gerar o composto título (1,0 mg, 0,0021 mmol, 6,09% rendimento). (MS (apci)  $m/z = 484,3$  (M+H)).

## Exemplo 22



1-(2-etil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

Etapa A: Preparação de ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxílico. Ácido

1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-4-carboxílico (530 mg, 2,99 mmol),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (685 mg, 3,14 mmol) e  $\text{NEt}_3$  (1251  $\mu\text{L}$ , 8,97 mmol) foram combinados em DCM (20 mL) e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi vertida em 1N HCl (20 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados para fornecer o composto título (830 mg, 2,99 mmol, 100 % rendimento). MS (apci)  $m/z = 178,1$  (M+H-Boc).

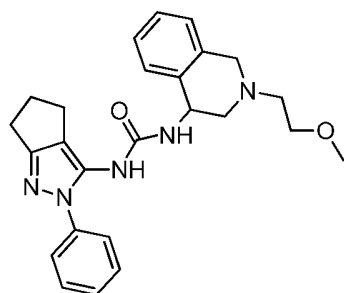
Etapa B: Preparação de tert-butil 4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato. Ácido 2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4-carboxílico (325 mg, 1,17 mmol), NEt<sub>3</sub> (490 µL, 3,52 mmol), e difenilfosforil azida (379 µL, 1,76 mmol) foram combinados em 2 mL de Tolueno em um tubo de pressão e agitado a 80 °C por 30 minutos. A reação foi resfriada e 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-amina (304 mg, 1,52 mmol) adicionado. A reação foi agitada a 80 °C durante a noite, resfriada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70% acetonitrila/água, para gerar o composto título (320 mg, 0,676 mmol, 57,7 % rendimento). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

Etapa C: Preparação de 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia cloridrato. Tert-butil 4-(3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (400 mg, 0,845 mmol) e HCl em IPA (507 µL, 2,53 mmol) foram combinados em 2 mL de DCM e agitada temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi concentrada para gerar o composto título (320 mg, 0,781 mmol, 92,4 % rendimento). MS (apci) m/z = 374,2 (M+H).

Etapa D: Preparação de 1-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia. 1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia cloridrato (15 mg, 0,037 mmol), iodoetano (17 mg, 0,11 mmol) e DIEA (32 µL, 0,18 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitados em temperatura

ambiente durante a noite. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70 % acetonitrila/água, para gerar o composto título (4,0 mg, 0,0100 mmol, 27 % rendimento. MS (apci)  $m/z$  = 402,2 (M+H).

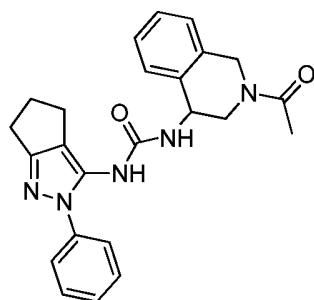
### Exemplo 23



1-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

Preparado pelo método como descrito em Exemplo 28, etapa D usando 1-bromo-2-metoxietano em vez de iodoetano. O material foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-60% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer o composto título (10,1 mg, 0,0234 mmol, 64,0% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 432,2 (M+H).

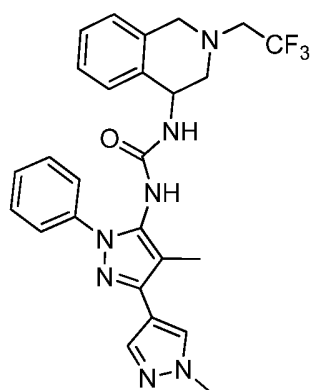
### Exemplo 24



1-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)ureia cloridrato (20 mg, 0,049 mmol), Ac<sub>2</sub>O (7,58 µL, 0,0803 mmol) e NEt<sub>3</sub> (7,46 µL, 0,0536 mmol) foram combinados em 2 mL de DCM e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. NaOH (1N, 3mL) foi adicionado e a reação foi extraída com várias porções de DCM em uma frita separador de fase e concentrada para fornecer o composto título (18,6 mg, 0,0448 mmol, 91,8% rendimento). MS (apci) m/z = 416,2 (M+H).

**Exemplo 25**



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)ureia

Etapa A: Preparação de 2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-amina.

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-amina dicloridrato (660 mg, 2,98 mmol) foi suspenso em DMF (5 mL) e NEt<sub>3</sub> (437 µL, 3,13 mmol) adicionado. A mistura foi agitada por 4 horas e 2,2,2-trifluoretil trifluormetanosulfonato (693 mg, 2,98 mmol) adicionado. A mistura foi agitada por 4 dias, extinta com



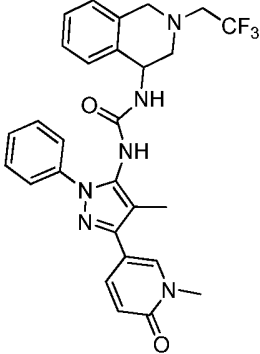
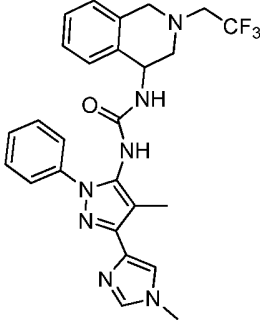
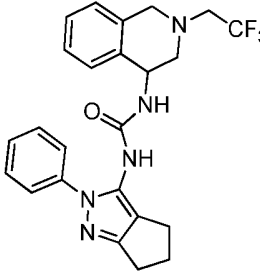
NaOH aquoso (4477  $\mu$ L, 8,95 mmol) e extraída com várias porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram filtrados por papel separador de fase, concentrados e purificados por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-60% acetonitrila/água, para gerar o composto título

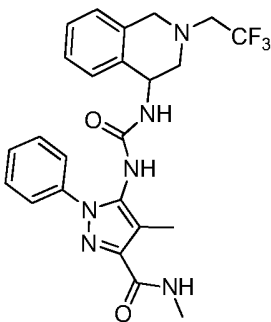
(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (195 mg, 0,847 mmol, 28,4% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,32-7,39 (m, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 2H), 3,78 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 3,14-3,25 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 2H), 1,71 (bs, 2H) ppm.

Etapa B: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia. 2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (19 mg, 0,0825 mmol), fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato (Intermediário 13; 28,0 mg, 0,0750 mmol) e  $\text{NEt}_3$  (31,4  $\mu$ L, 0,225 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitados em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 10-80% acetonitrila/água, para gerar o composto título (27,7 mg, 0,0544 mmol, 72,5% rendimento). MS (apci)  $m/z = 510,2$  ( $M+H$ ).

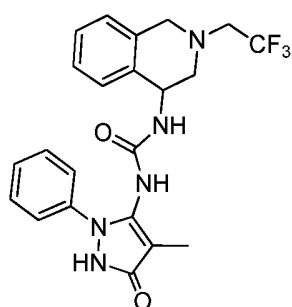
Os compostos na tabela 5 foram preparados usando o método descrito para o exemplo 25, Etapa C, usando o intermediário fenilcarbamato apropriado em vez de fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato.

## Tabela 5

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
26		1-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	535, 2 (M+H)
27		1-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	510, 2 (M+H)
28		1-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	456, 2 (M+H)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
29		N,4-dimetil-1-fenil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-3-carboxamida	485,2 (M-H)

#### Exemplo 30

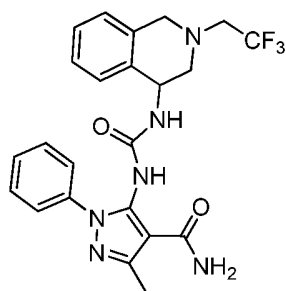


1-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia

CDI (360 mg, 2,22 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (350 mg, 1,85 mmol) e DIEA (805 µL, 4,62 mmol) foram combinados em 3 mL de DMF e agitados em temperatura ambiente durante a noite. Mais CDI (360 mg, 2,22 mmol) foi adicionado e a reação agitada por 24 horas. Uma porção da mistura de reação (365 µL; 0,182 mmol) foi combinada com NEt<sub>3</sub> (63,6 µL, 0,456 mmol) e 2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (35 mg, 0,152 mmol) em 0,1 mL de DMF, e a mistura foi agitada temperatura ambiente por 2

horas. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-60% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer o composto título (59 mg, 0,132 mmol, 87,1% rendimento). MS (apci) m/z = 446,2 (M+H).

### Exemplo 31

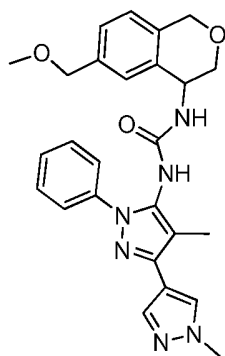


3-metil-1-fenil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-4-carboxamida

Etapa A: Preparação de 1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia. 5-amino-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonitrila (23,7 mg, 0,119 mmol), CDI (22,9 mg, 0,141 mmol) e NEt<sub>3</sub> (45,4 µL, 0,326 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitados em temperatura ambiente durante a noite. 2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (25 mg, 0,109 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-80% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para gerar o composto título (38 mg, 0,084 mmol, 77,0% rendimento), que foi usado imediatamente na etapa seguinte. MS (apci) m/z = 453,2 (M-H).

Etapa B: Preparação de 3-metil-1-fenil-5-(3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)ureido)-1H-pirazol-4-carboxamida. 1-(4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)ureia (35 mg, 0,07702 mmol), e HCl aquoso concentrado (390,01 mg, 3,8508 mmol) foram combinados e agitada em temperatura ambiente por 5 dias. A reação foi vertida em NaOH (aquoso, 3850,8 µL, 7,702 mmol) e ice (2 g) e extraída com várias porções de 10% IPA/DCM em uma frita separador de fase. Os extratos orgânicos combinados foram concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-80% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer o composto título (5,3 mg, 0,0112 mmol, 14,6% rendimento). MS (apci) m/z = 471,2 (M-H).

### Exemplo 32

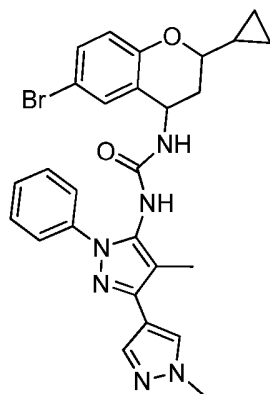


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximatil)isocroman-4-il)ureia

Metoximatiltrifluorborato de potássio (12 mg, 0,079 mmol), 1-(6-bromoisocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia (20 mg, 0,039 mmol), Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano aduto (6,4 mg, 0,0079 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (64 mg, 0,20 mmol) foram combinados em dioxano (2 mL) e água (0,5

mL) em um tubo de pressão e desgaseificada por borbulhamento  $N_2$  através da mistura por 10 minutos, A reação foi vedada e aquecida até 100 °C por 16 horas, resfriada, vertida em salmoura (10 mL), e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentradas e purificadas por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-70% acetonitrila/ $H_2O$  como o eluente para fornecer o composto título (9,8 mg, 0,021 mmol, 53% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 473,2 (M+H).

### Exemplo 33



1-(6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-  
fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

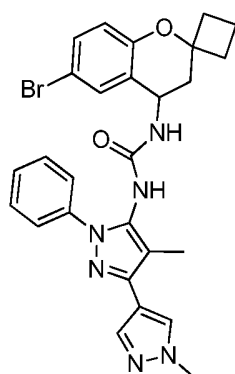
Etapa A: Preparação de 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona. 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (2,0 g, 9,3 mmol), ciclopropanocarbaldeído (0,78 g, 11 mmol), e pirrolidina (0,78 mL, 9,3 mmol) foram combinados em  $CH_3CN$  (20 mL), e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi concentrada e diluída com éter dietil (50 mL) e 1N HCl aquoso (20 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaOH 1N aquoso (20 mL), então salmoura (200 mL), secas ( $MgSO_4$ ), filtradas, e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel

usando 5-20% EtOAc/hexanos como o eluente para gerar o composto título (1,7 g, 6,4 mmol, 68% rendimento). MS (apci)  $m/z = 264,9; 266,9$  (M-H).

Etapa B: Preparação de 1-(6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia.

Preparado usando 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona de acordo com o procedimento descrito em Exemplo 12, Etapas A-C. O composto final foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-80 % acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer o composto título como uma mistura de diastereoisômeros (85 mg, 0,1553 mmol, 23,8% rendimento por três etapas). MS (apci)  $m/z = 545,1; 547,2$  (M-H).

**Exemplo 34**



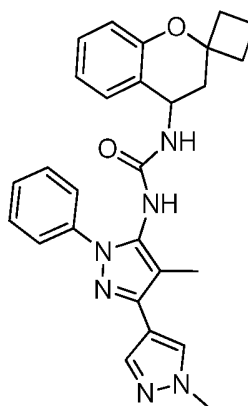
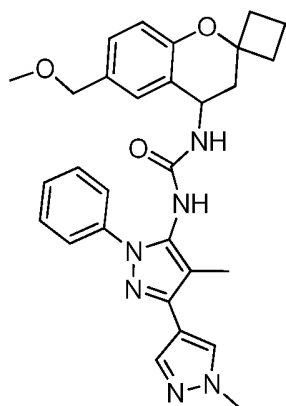
1-(6-bromospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de 6-bromospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-ona. Uma solução de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (20 g, 93,00 mmol), ciclobutanona (27,80 mL, 372,0 mmol) e pirrolidina (8,540 mL, 102,3 mmol) em tolueno (150 mL, 93,00 mmol) foi aquecida em refluxo durante a noite. A reação foi particionada entre EtOAc e 2 N HCl, a camada aquosa foi lavada com EtOAc, e os extratos orgânicos combinados foram

lavados com salmoura, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando 1-15% EtOAc/hexanos como o eluente para gerar o composto título (14,04 g, 52,56 mmol, 56,5% rendimento) como um sólido amarelo. MS (apci)  $m/z$  = 266,0; 268,0 ( $\text{M}^+$ ).

Etapa B: Preparação 1-(6-bromospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia. Preparado a partir de 6-bromo-2-ciclopropilcroman-4-ona de acordo com o procedimento descrito em Exemplo 12, Etapas A-C. O composto final foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-80% acetonitrila/ $\text{H}_2\text{O}$  como o eluente para fornecer o composto título (99 mg, 0,1808 mmol, 20,0 % rendimento por três etapas). MS (apci)  $m/z$  = 545,2; 547,2 ( $\text{M}-\text{H}$ ).

#### Exemplo 35A e 35B



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximatil)spiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia

e

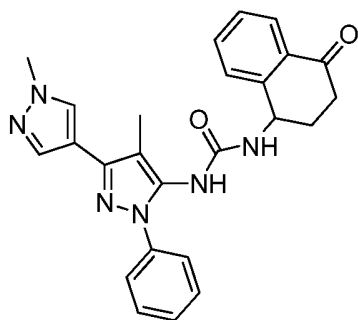
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-



(spiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia

Metoximatiltrifluorborato de potássio (18 mg, 0,12 mmol), 1-(6-bromospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia (Exemplo 34; 33 mg, 0,060 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio (II) diclorometano aduto (9,8 mg, 0,012 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg, 0,30 mmol) foram combinados em dioxano (2 mL) e água (0,5 mL) e desgaseificada por borbulhamento N<sub>2</sub> através da mistura por 10 minutos, A reação foi então vedado em um tubo de vidro e aquecida a 100 °C por 3 horas. A reação foi resfriada, vertida em salmoura (10 mL) e extraída com EtOAc (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e purificados por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-70% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer os compostos títulos: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximatil)spiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia [segundo pico, 2,8 mg, 0,0055 mmol, 9,1% rendimento, MS (apci) m/z = 513,3 (M+H)] e 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(spiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia [primeiro pico, 2,50 mg, 0,0053 mmol, 8,8% rendimento, MS (apci) m/z = 469,2 (M+H)].

**Exemplo 36**

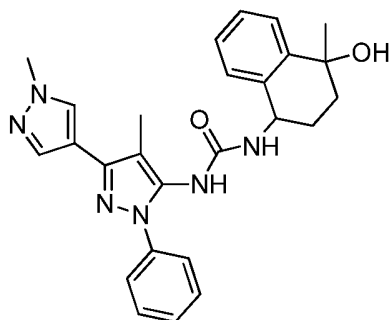


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-

oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

Ácido 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carboxílico (50 mg, 0,263 mmol), 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermediário 12; 66,6 mg, 0,263 mmol), NEt<sub>3</sub> (110 µL, 0,789 mmol) e difenilfosforil azida (85,0 µL, 0,394 mmol) foram combinados em 2 mL de tolueno em um tubo de pressão vedado e agitada a 80 °C durante a noite. A reação foi resfriada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa usando 0-60% acetonitrila/H<sub>2</sub>O como o eluente para fornecer o composto título (68 mg, 0,154 mmol, 58,7 % rendimento). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

**Exemplo 37**

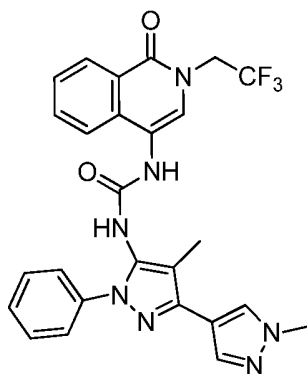


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-hidroxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia (20 mg, 0,0454 mmol) foi dissolvido em 5 mL de THF e a solução resfriada até 0 °C. MeMgBr em THF (81,1 µL, 0,114 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante 2 horas. Mais MeMgBr em THF (81,1 µL, 0,114 mmol) foi adicionado e a reação agitada em temperatura ambiente por 1 horas. A reação foi extinta com água e extraída com várias porções de EtOAc. Os extratos orgânicos combinados

foram filtrados por papel separador de fase, concentrados e purificados por cromatografia de coluna em sílica gel usando 5-100% acetona/hexanos como o eluente para gerar o composto título (4,4 mg, 0,00964 mmol, 21,2% rendimento). MS (apci)  $m/z = 457,2$  (M+H).

### Exemplo 38



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)ureia

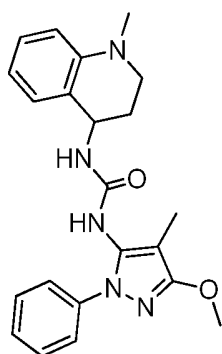
Etapa A: Preparação de 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)isoquinolin-1(2H)-ona. 4-Nitroisoquinolin-1(2H)-ona (50 mg, 0,26 mmol), 2,2,2-trifluoretil trifluormetanosulfonato (79 mg, 0,34 mmol) e  $K_2CO_3$  (182 mg, 1,3 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi filtrada, carregada em um amostrador, e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa eluindo com 0-80% acetonitrila/água para gerar o composto título (63 mg, 0,23 mmol, 88 % rendimento) como um sólido branco.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 8,66-8,71 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49-8,54 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 4,73-4,82 (m, 2H).

Etapa B: Preparação de 4-amino-2-(2,2,2-

trifluoretil)isoquinolin-1(2H)-ona. 4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)isoquinolin-1(2H)-ona (5,00 mg, 0,0184 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (0,2 mL) foi adicionado seguido por Zn pó (6,01 mg, 0,0919 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, filtrada, e extraída com várias porções de DCM em uma frita separador de fase. Os extratos DCM combinados foram concentrados para fornecer o composto título (4,00 mg, 0,0165 mmol, 89,9 % rendimento). MS (apci) m/z = 243,1 (M+H).

Etapa C: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)ureia. 4-Amino-2-(2,2,2-trifluoretil)isoquinolin-1(2H)-ona (2,60 mg, 0,0107 mmol), fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (4,01 mg, 0,0107 mmol) e NEt<sub>3</sub> (4,49 µL, 0,0322 mmol) foram combinados em 0,2 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70% acetonitrila/água, para gerar o composto título (2,63 mg, 0,00504 mmol, 47,0% rendimento). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

### Exemplo 39



1-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-metil-

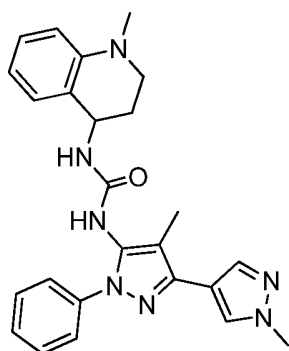
1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)ureia

Etapa A: Preparação de tert-butil (1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato: A uma solução de tert-butil (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (250 mg, 1,01 mmol) e DIEA (526  $\mu$ L, 3,02 mmol) em DMF seco (2,0 mL) foi adicionado iodeto de metil (66,1  $\mu$ L, 1,06 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 7 horas. Mais iodeto de metil (33  $\mu$ L) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 16 horas. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (6 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3X). Os extratos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x) e Salmoura, secos (MgSO<sub>4</sub>) e filtrados por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluição Et<sub>2</sub>O). O eluente foi concentrado e o xarope incolor residual foi purificado em uma coluna SiO<sub>2</sub> (eluição CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o composto título como um filme incolor (150 mg, 57% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,16 (dd, J=18,4, 8,7 Hz, 2H), 6,66 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,74 (br s, 1H), 3,21 (t, J=5,7 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,06, (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa B: Preparação de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato: A uma solução de tert-butil (1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (145 mg, 0,553 mmol) em EtOAc (4 mL) foi adicionado 4M HCl (2,07 mL, 8,29 mmol) em dioxano e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A suspensão branca resultante foi diluída com Et<sub>2</sub>O (6 mL) e o sólido coletado por filtração de vácuo. O sólido foi lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (100 mg, 77% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,47-7,38 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 2H), 4,62 (não resolvido, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H) ppm.

Etapa C: Preparação de 1-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)ureia: A uma mistura de fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (32,3 mg, 0,100 mmol) e 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato (28,2 mg, 0,120 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0,4 mL) foi adicionado DIEA (69,7 µL, 0,400 mmol) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) e lavada sequencialmente com H<sub>2</sub>O, 1M NaOH (2X) e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e passada por uma coluna SiO<sub>2</sub> curta eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, então 50% EtOAc-hexanos. O pool 50% EtOAc-hexanos foi concentrado e o sólido branco residual foi seco sob vácuo para fornecer o composto título (34 mg, 87% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (DMSO<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,59 (app. dd, J=12,8, 7,4 Hz, 2H), 4,71 (dd, J=13,5, 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,78 (s, 3H) ppm.

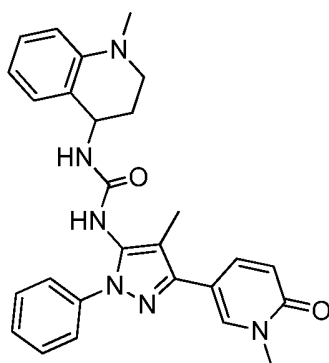
#### Exemplo 40



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)ureia

A uma mistura de fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (Intermediário 13; 37,3 mg, 0,100 mmol) e 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato (28,2 mg, 0,120 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0,4 mL) foi adicionado DIEA (69,7 µL, 0,400 mmol) e a solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) e lavada sequencialmente com H<sub>2</sub>O, 1M NaOH (2X) e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e passada por uma coluna SiO<sub>2</sub> curta eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50% EtOAc-hexanos, então EtOAc. O pool de EtOAc foi concentrado e o sólido branco residual seco sob vácuo para gerar o composto título (42 mg, 95% rendimento). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

#### Exemplo 41

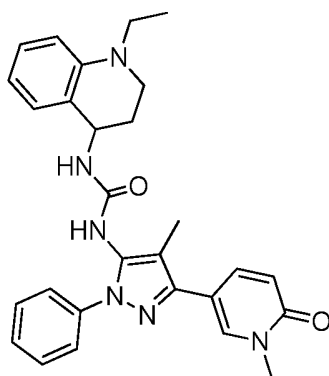


1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma mistura de fenil (4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (Intermediário 8; 20,0 mg, 0,050 mmol) e 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato (14,1 mg, 0,060 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (0,4 mL) foi adicionado DIEA (34,8 µL, 0,200 mmol) e a solução resultante foi agitada em temperatura

ambiente por 4,5 horas. A mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) e lavada sequencialmente com H<sub>2</sub>O, 1M NaOH (2x) e H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e passada por uma coluna curta de SiO<sub>2</sub> eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc então 5% MeOH/EtOAc. O pool 5% MeOH/EtOAc foi concentrado e o sólido residual lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (17 mg, 73% rendimento). MS (apci) m/z = 467,2 (M-H).

#### Exemplo 42



1-(1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de tert-butil (1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato: A uma solução de tert-butil (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (250 mg, 1,01 mmol) e DIEA (526 µL, 3,02 mmol) em DMF seco (2,0 mL) foi adicionado etil iodeto (121 µL, 1,50 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi aquecida a 50 °C por 16 horas e mais etil iodeto (50,0 µL) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 70 °C por 5 horas e foi resfriada até temperatura ambiente. A mistura foi diluída com H<sub>2</sub>O (12 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3x). Os extratos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x) e Salmoura, secos

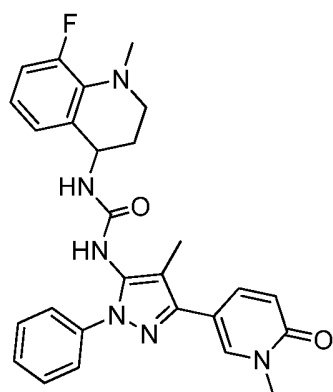


(MgSO<sub>4</sub>) e filtrados por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluição Et<sub>2</sub>O). O eluente foi concentrado e o xarope incolor residual foi seco sob vácuo para fornecer o composto título (264 mg, 95 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J=7,5 Hz, 2H), 4,73 (não resolvido, 2H), 3,44-3,28 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,06-1,99, (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,13 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa B: Preparação de 1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato: A uma solução de tert-butil (1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (264 mg, 0,955 mmol) em EtOAc (3 mL) foi adicionado 4M HCl (3,58 mL, 14,3 mmol) em dioxano e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A suspensão branca resultante foi diluída com Et<sub>2</sub>O (8 mL) e o sólido coletado por filtração de vácuo. O sólido foi lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (222 mg, 93 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,68-7,59 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 4,78-4,72 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 1,40 (m, 3H) ppm.

Etapa C: Preparação de 1-(1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: O composto título foi preparado utilizando 1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato em vez de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 41. O composto foi isolado como um sólido branco (25,0 mg, 83 % rendimento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

### **Exemplo 43**



1-(8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de 8-fluor-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona oxima: A uma mistura de 8-fluor-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona (300 mg, 1,82 mmol) e hidroxilamina cloridrato (379 mg, 5,45 mmol) em EtOH absoluto (18 mL) foi adicionado piridina (294 µL, 3,63 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo por 16 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O sólido oleoso residual foi tratado com H<sub>2</sub>O e a mistura extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O, secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e passados por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e então 25% EtOAc-hexanos para eluição). O eluente foi concentrado para gerar um filme turvo que foi lavado com hexanos e seco sob vácuo para fornecer o composto título como um sólido branco (245 mg, 75 % rendimento). MS (apci) m/z = 181,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 8-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina: Uma solução de 8-fluor-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona oxima (225 mg, 1,25 mmol) em MeOH (5 mL) foi resfriada até 0 °C e Zn pó (<10 micron, 408,2 mg, 6,24 mmol) foi adicionado em uma porção. NH<sub>4</sub>Cl saturado (1,0 mL) foi adicionado durante 2 minutos e a mistura foi agitada por 5

minutos. A mistura foi deixada atingir temperatura ambiente e foi agitada por 6 horas. A mistura foi filtrada por Celite® empacotado (MeOH para rinsar e eluição) e concentrada até um xarope incolor. O xarope foi tratado com 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) e extraído com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram secos por MgSO<sub>4</sub>, filtrados por Celite® empacotado e concentrados para fornecer o composto título como um xarope incolor que foi seco sob vácuo (183 mg, 88 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=11,3, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (app dt, J=8,0, 5,2 Hz, 1H), 4,14 (br s, 1H), 4,03 (t, J=4,8 Hz, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,56 (br s, 2H) ppm.

Etapa C: Preparação de tert-butil (8-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato: Uma solução de 8-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina (180 mg, 1,08 mmol) em THF (3 mL) foi resfriada até 0 °C e Boc<sub>2</sub>O (244 mg, 1,08 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada por 15 minutos então em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrada até um xarope incolor que foi seco sob vácuo por 16 horas. O xarope foi dissolvido em Et<sub>2</sub>O e eluído por um plug de SiO<sub>2</sub> eluindo com Et<sub>2</sub>O. O eluente foi concentrado e o filme incoloro residual foi seco sob vácuo para fornecer o composto título como uma espuma branca (289 mg, 100% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,98 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=11,0, 8,0 Hz, 1H), 6,56 (app dt, J=7,9, 5,3 Hz, 1H), 4,84 (não resolvido, 1H), 4,74 (não resolvido, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,34-2,26 (m, 1H), 2,05 (q, J=5,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa D: Preparação de tert-butil (8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato: A uma solução de tert-butil (8-fluor-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (288 mg, 1,08 mmol) e DIEA (565 µL, 3,24 mmol) em DMA seco

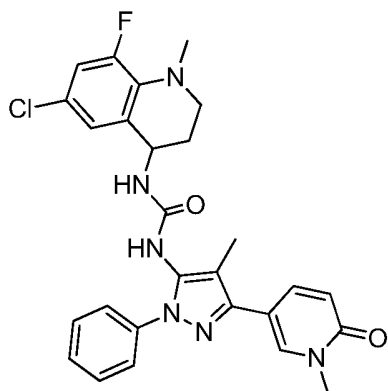
(4 mL) foi adicionado iodeto de metil (101  $\mu$ L, 1,62 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Mais iodeto de metil (101  $\mu$ L, 1,62 mmol) foi adicionado e a mistura aquecida a 50 °C por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e foi diluída com H<sub>2</sub>O (25 mL). A mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3x) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x) e NaCl saturado. A porção orgânica foi seca em MgSO<sub>4</sub>/carbono ativado e eluída por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluição Et<sub>2</sub>O). O eluente foi concentrado para fornecer o composto título como um sólido branco após secagem sob vácuo (100 mg, 33% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=11,0, 8,0 Hz, 1H), 6,68 (app dt, J=7,9, 5,3 Hz, 1H), 4,84 (não resolvido, 1H), 4,74 (br s, 2H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

Etapa E: Preparação de 8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato: A uma solução de tert-butil (8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (45,0 mg, 0,161 mmol) em EtOAc (0,6 mL) foi adicionado 4M HCl (602  $\mu$ L, 2,41 mmol) em dioxano e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A suspensão branca resultante foi diluída com Et<sub>2</sub>O (5 mL) e o sólido coletado por filtração de vácuo. O sólido foi lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco marfim (39 mg, 96% rendimento). MS (apci) m/z = 181,1 (M+H).

Etapa F: 1-(8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: O composto título foi preparado utilizando 8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato em vez de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato na preparação

delineada para o exemplo 41. O composto foi isolado como um sólido branco (18 mg, 59 % rendimento). MS (apci)  $m/z = 487,2$  (M+H).

#### Exemplo 44



1-(6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de tert-butil (6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato: Uma solução de tert-butil (8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (45,0 mg, 0,160 mmol) em CH<sub>3</sub>CN (1,6 mL) foi resfriada até 0 °C e N-clorosuccinimida (23,6 mg, 0,177 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada por 4 horas durante cujo tempo a temperatura subiu para ambiente após 1 hora. A mistura foi tratada com piridin-1-ium 4-metilbenzenosulfonato (PPTS) (4,03 mg, 0,016 mmol) e foi aquecida a 45 °C por 20 horas. A mistura de reação foi adicionada a meio-NaHCO<sub>3</sub> saturado (4 mL) e misturada. A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) e os extratos combinados lavados com H<sub>2</sub>O (2x) e secos em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/carbono ativado. A solução seca foi filtrada por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluição CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) e concentrada. O resíduo foi seco sob vácuo para gerar o

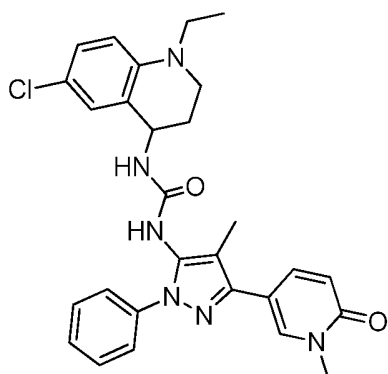
composto título como um sólido amarelo claro (30 mg, 59% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 315,1 (M+H).

Etapa B: Preparação de 6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato: A uma solução de tert-butil (6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (29,0 mg, 0,083 mmol) em EtOAc (1,0 mL) foi adicionado 4M HCl (1,04  $\mu$ L, 4,15 mmol) em dioxano e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A suspensão branca resultante foi diluída com Et<sub>2</sub>O (5 mL) e o sólido coletado por filtração de vácuo. O sólido foi lavado com Et<sub>2</sub>O e seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (18 mg, 75% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,19-7,14 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,10-3,08 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H) ppm.

Etapa C: Preparação de 1-(6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia:

Preparado de acordo com o método do Exemplo 41, usando 6-cloro-8-fluor-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato em vez de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato. O composto título foi obtido como um sólido branco (16 mg, 56% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 519,2 (M-H).

#### **Exemplo 45**



1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

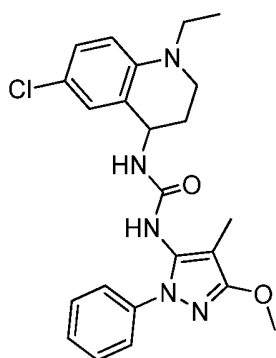
Etapa A: Preparação de tert-butil (6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato: Uma solução de tert-butil (1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamato (165 mg, 0,597 mmol) em CH<sub>3</sub>CN seco (3 mL) foi resfriada até 0 °C e N-clorosuccinimida (85,4 mg, 0,627 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada por 6 horas durante cujo tempo a temperatura subiu para ambiente após 1 hora. A mistura de reação foi tratada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (4 mL) e H<sub>2</sub>O (4 mL) e misturada. A mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3X) e os extratos combinados foram lavados com H<sub>2</sub>O (2x), NaCl saturado e secos em MgSO<sub>4</sub>/carbono ativado. A solução seca foi filtrada por um plug de SiO<sub>2</sub> (eluição Et<sub>2</sub>O) e concentrada. O resíduo foi purificado em uma coluna SiO<sub>2</sub> (25%, 50%, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanos etapa gradiente) para fornecer o composto título como um sólido branco (70 mg, 38% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,70 (não resolvido, 2H), 3,42-3,24 (m, 2H), 3,23 (dd, J=5,4, 5,4 Hz, 2H), 2,01 (dd, J=10,6, 4,7 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,12 (t, J=7,1 Hz, 3H) ppm.

Etapa B: Preparação de 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-amina dicloridrato: A uma solução de

tert-butil (6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamato (69,0 mg, 0,220 mmol) em EtOAc seco (2,0 mL) foi adicionado 4M HCl (1,67 mL, 6,68 mmol) em dioxano e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi tratada com mais 4M HCl (1,67 mL, 6,68 mmol) em dioxano e MeOH (0,5 mL) e agitada por 1 hora. A mistura foi concentrada até um vidro claro que foi tratado com Et<sub>2</sub>O e agitada até uma suspensão branca fina se formar. O sólido foi deixado assentar, o solvente decantado e o sólido residual lavado com Et<sub>2</sub>O (2x). O sólido foi seco sob vácuo para gerar o composto título como um sólido branco (56 mg, 89% rendimento). MS (apci) m/z = 194,1 (M-NH<sub>2</sub>).

Etapa C: Preparação de 1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: O composto título foi preparado utilizando 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato em vez de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato na preparação delineada para o exemplo 41. O composto foi isolado como um sólido branco (16 mg, 62 % rendimento). MS (apci) m/z = 515,2 (M-H).

#### Exemplo 46



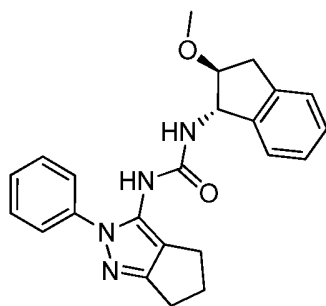
1-(6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-3-(3-



metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado utilizando 6-cloro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato em vez de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amina dicloridrato da preparação delineada para o exemplo 39, Etapa C. O composto foi isolado como um sólido branco (20 mg, 98% rendimento). MS (apci)  $m/z = 440,1$  (M+H).

**Exemplo 47**



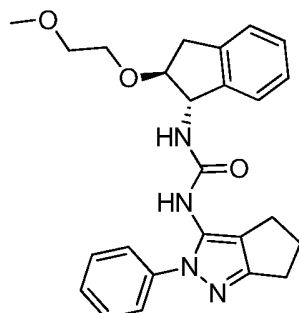
1-((1S,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

Etapa A: Preparação de tert-butil ((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato: A uma suspensão turva de (1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (140 mg, 0,938 mmol) em DCM (4,7 mL, 0,938 mmol) foi adicionado trietilamina (262  $\mu$ L, 1,88 mmol), seguido por Boc<sub>2</sub>O (215 mg, 0,985 mmol) em uma porção em temperatura ambiente. A reação foi agitada por 2 dias, filtrada (papel GF/F), enxaguada com DCM e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (3:1 hexanos/EtOAc) para gerar o produto como sólido branco (200 mg, 86% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,20-7,26 (m, 4 H), 5,05 (br s, 1 H), 4,88-4,92 (m, 1 H), 4,38-4,45 (m, 1 H), 4,29 (br s, 1 H), 3,25-3,31 (m, 1 H), 2,88-2,94 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H) ppm.

Etapa B: Preparação de tert-butil ((1*S*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato: Uma mistura de tert-butil ((1*S*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato (50 mg, 0,20 mmol), óxido de bário (369 mg, 2,4 mmol), Ba(OH)<sub>2</sub> (206 mg, 1,2 mmol) e CH<sub>3</sub>I (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1,34 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi vertida em NaHCO<sub>3</sub> saturado (15 mL), e a mistura aquosa foi extraída com DCM (3 × 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3 × 15 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel (20 % EtOAc/hexanos) para gerar o produto como um sólido ceroso branco (17 mg, 32 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,30 (m, 4 H), 5,08 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 3,93-3,98 (m, 1 H), 3,50 (s, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 2,83-2,88 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H) ppm.

Etapa C: Preparação de 1-((1*S*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-il)ureia: Uma solução de tert-butil ((1*S*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)carbamato (15,9 mg, 0,0604 mmol) em hidrogénio cloreto (5-6 N em álcool Isopropil, 604 µL, 3,02 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Após remoção do solvente sob vácuo, o resíduo sólido branco foi tomado em DMA (302 µL), seguido por adição de fenil 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato (19,3 mg, 0,0604 mmol) e DIEA (52,6 µL, 0,302 mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura de reação foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (5 a 60% acetonitrila/água) para gerar o produto como sólido branco (6 mg, 26% rendimento). MS (apci) m/z = 389,1 (M+H).

#### Exemplo 48



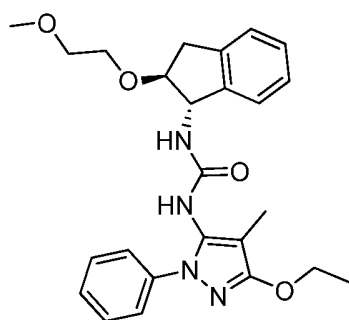
1-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

Etapa A: Preparação de tert-butil ((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamato: Uma mistura de tert-butil (1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato (50 mg, 0,20 mmol), óxido de bário (369 mg, 2,4 mmol), Ba(OH)<sub>2</sub> (206 mg, 1,2 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (28 mg, 0,20 mmol) em DMF (1,3 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada (papel GF/F), enxaguada com acetonitrila, concentrada e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (5 a 60% acetonitrila/água) para gerar o produto como sólido branco (14 mg, 23% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16-7,29 (m, 4 H), 5,08 (m, 1 H), 4,74-4,76 (m, 1 H), 4,08-4,12 (m, 1 H), 3,87-3,92 (m, 1 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 3,55-3,59 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 2,90-2,95 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H) ppm.

Etapa B: Preparação de 1-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia: Uma solução de tert-butil (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato (14 mg, 0,046 mmol) em hidrogénio cloreto (455

$\mu\text{L}$ , 2,3 mmol) [5-6 N, IPA] foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido branco foi tomado em DMA (228  $\mu\text{L}$ ), seguido por adição de fenil 2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-ilcarbamato (15 mg, 0,046 mmol) e DIEA (40  $\mu\text{L}$ , 0,23 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (5 a 60% acetonitrila/água) para gerar o produto como sólido branco (15 mg, 76% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 433,2 (M+H).

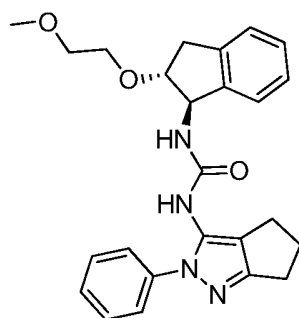
#### Exemplo 49



1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

A uma solução turva de (1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina cloridrato (30 mg, 0,12 mmol) e fenil 3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilcarbamato (39 mg, 0,12 mmol) em DMA (410  $\mu\text{L}$ ) foi adicionado DIEA (107  $\mu\text{L}$ , 0,62 mmol) para obter uma solução clara, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (5 a 70% acetonitrila/água) para gerar o produto como sólido branco (27 mg, 49 % rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 451,2 (M+H).

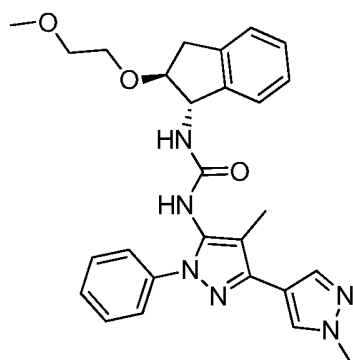
### Exemplo 50



1-((1R,2R)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2-fenil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 48, usando (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol em vez de (1S,2S)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol na etapa inicial. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

### Exemplo 51

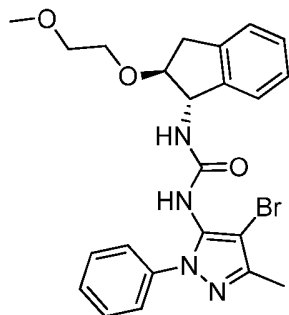


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1S,2S)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 48, usando fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato na etapa de acoplamento de ureia no lugar de fenil 2-fenil-2,4,5,6-

tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol-3-ilcarbamato. MS (apci)  $m/z$  = 487,2 (M+H).

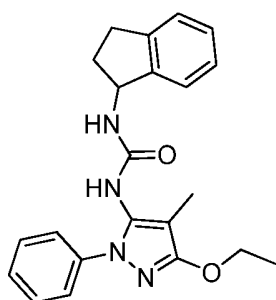
### Exemplo 52



1-(4-bromo-3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)-3-((1*S*,2*S*)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)ureia

A uma solução de fenil 3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ilcarbamato (20 mg, 0,0682 mmol) em DCM (136  $\mu$ L) foi adicionado NBS (12,7 mg, 0,0716 mmol) em uma porção, seguido por piridin-1-ium 4-metilbenzenosulfonato (PPTS, 1,71 mg, 0,00682 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 10 minutos, (1*S*,2*S*)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina cloridrato (17,4 mg, 0,0716 mmol) foi introduzido, seguido por DIEA (59,4  $\mu$ L, 0,341 mmol). A reação foi agitada por 1 hora e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (5 a 60% acetonitrila/água) para gerar o produto como sólido branco (17 mg, 50% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 485,0 (M+H).

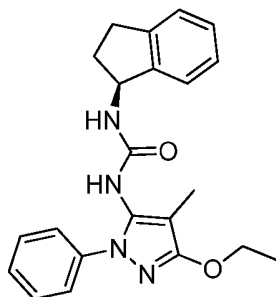
### Exemplo 53



1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)ureia

O produto título foi como descrito para o exemplo 49, usando 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina no lugar de (1*S*,2*S*)-2-(2-metoxietoxi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina cloridrato. MS (apci)  $m/z = 376,9$  ( $M+H$ ).

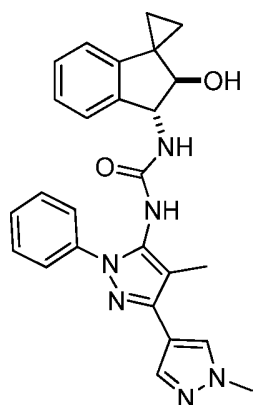
#### Exemplo 54



(*S*)-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 53, usando (*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina em vez de 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina. MS (apci)  $m/z = 376,9$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 55



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

Etapa A: espiro[ciclopropano-1,1'-indeno]: A uma suspensão de N-benzil-N,N-dietiletanaminium cloreto (111 mg, 0,487 mmol) em NaOH (50 % em peso aquoso, 18 mL) resfriada até 0 °C foi adicionado sob gotejamento A uma solução de 1H-indeno (4,463 g, 38,42 mmol) e dibromoetano (6,6 mL, 76,84 mmol) em DMSO (7 mL). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 5 horas então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (30 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O (30 mL), então salmoura (3 x 30 mL), então secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com hexanos para gerar o composto título como um óleo incolor (1,24 g, 23% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H).

Etapa B: 1a',6a'-dihidrospiro[ciclopropano-1,6'-indeno[1,2-b]oxireno]: A uma solução de espiro[ciclopropano-1,1'-indeno] (817 mg, 5,745 mmol) em MeOH (40 mL) resfriada até 0 °C foram adicionados DCC (2,37 g, 11,49 mmol), KHCO<sub>3</sub> (1,15



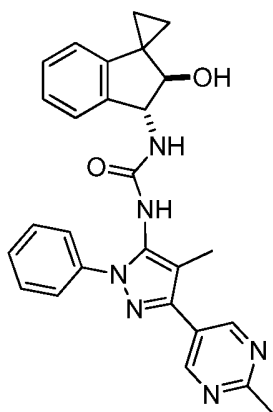
g, 11,49 mmol), então H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30% aquoso, 8 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante 3 horas, então foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL) e H<sub>2</sub>O (50 mL), e extraída com DCM (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados para gerar o composto título como uma mistura de óleo incolor/sólido branco, que foi usada na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa C: trans-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol: Uma mistura de 1a',6a'-dihidrospiro[ciclopropano-1,6'-indeno[1,2-b]oxireno] (909 mg, 5,75 mmol) e NH<sub>4</sub>OH concentrado (22 mL) foi aquecida a 60 °C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada, parcialmente concentrada, então purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 5-50% acetonitrila/água, para gerar o composto título como um sólido azul claro (493 mg, 49% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 1,99 (br s, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,69 (m, 1H).

Etapa D: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia: A uma solução de trans-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (18,6 mg, 0,106 mmol) em *i*-PrOH (1 mL) foi adicionado fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (Intermediário 13, 41,6 mg, 0,111 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 75 °C por 1 hora, resfriada até temperatura ambiente, então purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 5-70% acetonitrila/água com 0,1% ácido fórmico, para gerar o composto título como um sólido branco (38,9 mg, 81% rendimento). MS (apci) m/z = 455,2

(M+H) .

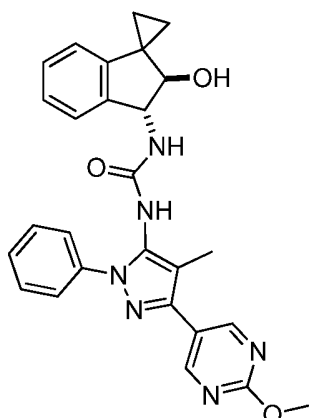
### Exemplo 56



1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma suspensão de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y4, 22,7 mg, 0,086 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados trifosgeno (12,7 mg, 0,043 mmol) então DIEA (0,045 mL, 0,257 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então uma solução de *trans*-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Exemplo 55, Etapa C, 15 mg, 0,086 mmol) e DIEA (0,045 mL, 0,257 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, concentrada, diluída com MeCN (1 mL) e agitada, e a suspensão resultante foi filtrada e enxaguada com Et<sub>2</sub>O. O produto sólido bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% MeOH/DCM, para gerar o composto título como um sólido branco (7,7 mg, 19% rendimento). MS (apci) m/z = 467,2 (M+H).

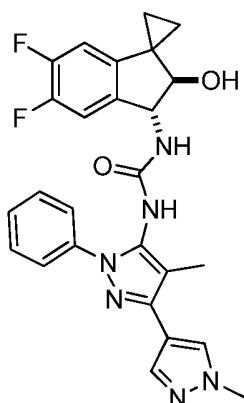
### Exemplo 57



1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

**[1]** Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 56 substituindo a 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina com cloreto de 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y5, 24,1 mg, 0,086 mmol). O produto em bruto foi purificado por TLC preparativa (placa de 1 mm), eluída com 10% MeOH/DCM, para gerar o composto título como um sólido branco (10,4 mg, 25% rendimento). MS (apci) m/z = 483,2 (M+H).

#### Exemplo 58



1-(trans-5',6'-difluor-2'-hidroxi-2',3'-  
dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(1',4-  
dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

Etapa A: 5,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol: A uma solução de 5,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,0 g, 11,90 mmol) em MeOH (40 mL) resfriada até 0 °C foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (540 mg, 14,27 mmol) em porções durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 hora, então deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 19 horas. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados para gerar o composto título como um óleo incolor (2438 mg, 120% rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem purificação e assumindo rendimento teórico. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,18 (t, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Etapa B: 5,6-difluor-1H-indeno: A uma solução de 5,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (2024 mg, 11,90 mmol) em tolueno (40 mL) foi adicionado TsOH-H<sub>2</sub>O (113 mg, 0,595 mmol). A mistura de reação aquecida a 110 °C por 1 hora, então resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com hexanos para gerar um óleo incoloro contendo ambos o composto título e tolueno (3,60 g, 200% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (m, 2H, tolueno), 7,13-7,18 (m, 6H, produto 2H e tolueno 4H), 7,14 (m, 2H, produto), 6,78 (m, 1H,

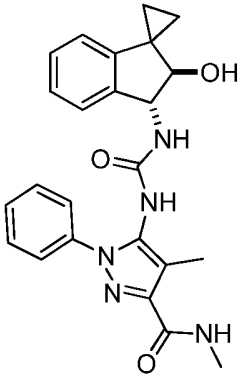
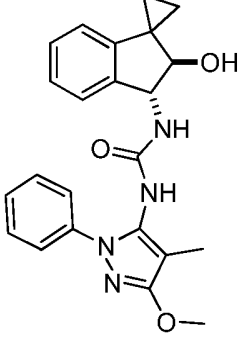
produto), 6,59 (m, 1H, produto), 3,36 (m, 2H, produto), 2,36 (s, 6H, tolueno).

Etapa C: 1-(trans-5',6'-difluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia:

Preparado de acordo com o procedimento do exemplo 55, substituindo 1H-indeno na Etapa A com 5,6-difluor-1H-indeno, para gerar o composto título como um sólido branco (13,9 mg, 86% rendimento). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

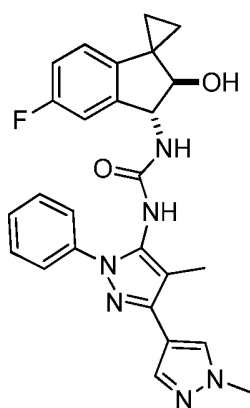
Os compostos da tabela 2 foram preparados de acordo com os métodos dos Exemplos 55 e 58, substituindo Intermediário 13 com o Intermediário apropriado 3, 5, ou 11.

**Tabela 2**

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
59		215-(3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopr opano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	432,2 (M+H)
60		1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopr opano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	405,2 (M+H)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
61		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-( <i>trans</i> -2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia	419, 2 (M+H)
62		1-( <i>trans</i> -5',6'-difluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	441, 2 (M+H)

### Exemplo 63



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(*trans*-5'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

Etapa A: 5-fluor-1H-indeno: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 58, Etapas A-B, substituindo 5,6-difluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona com 6-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona para gerar o composto título como um óleo incolor (0,78 g, 87% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

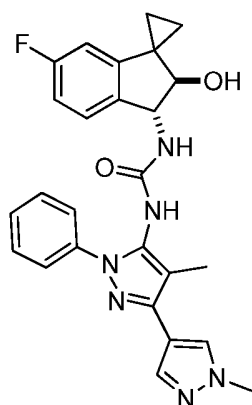
Etapa B: Uma mistura 1:1 de 5'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-indeno] e 6'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 55, Etapa A, substituindo 1H-indeno com 5-fluor-1H-indeno para gerar a mistura de composto título como um óleo incolor (183 mg, 20% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (dd, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 4H), 6,66 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 1,65-1,70 (m, 4H), 1,54-1,58 (m, 4H).

Etapa C: Uma mistura 1:1 de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)ureia e 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-6'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)ureia: Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 55, Etapas B-D, substituindo espiro[ciclopropano-1,1'-indeno] com uma mistura 1:1 de 5'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-indeno] e 6'-fluorespiro[ciclopropano-1,1'-indeno] para gerar a mistura do composto título como um sólido branco (20,3 mg, 55% rendimento). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H).

Etapa D: 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-5'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-3'-il)ureia: Uma mistura 1:1 de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-

bipirazol]-5-il)-3-(*trans*-5'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia e 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(*trans*-6'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia (20,3 mg, 0,043 mmol) foi purificado por HPLC quiral em uma coluna Chiral Tech IA (4,6 mm x 250 mm, 5  $\mu$ ), eluída com 25% EtOH/hexanos, e o segundo dos picos de produtos a eluir foi coletado para gerar o composto título como um sólido branco (4,5 mg, 22% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 473,2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,80 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,38 (m, 1H), 6,88 (dt, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,85 (m, 1H), 0,59 (m, 1H).

#### Exemplo 64



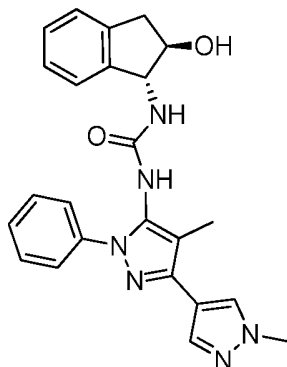
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(*trans*-6'-fluor-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

Preparado de acordo com o procedimento para o exemplo 63, mas na Etapa D do primeiro dos dois picos de produto a eluir foi coletado para gerar o composto título como um sólido branco (3,7 mg, 18% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 473,2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,80 (d, 1H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,38 (m,



1H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,41 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,66 (m, 1H).

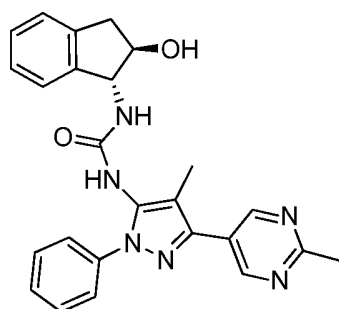
### Exemplo 65



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

A uma solução turva de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (50 mg, 0,335 mmol) em iPrOH (1,4 mL) foi adicionado fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (125 mg, 0,335 mmol) em uma porção. A suspensão branca foi agitada em um banho de areia a 40 °C por 2 horas, então aquecida em refluxo. Esta foi então lentamente resfriada até temperatura ambiente e filtrada, enxaguada com IPA, MeOH e éter (10 mL cada), gerando o produto título como um sólido branco fino (90 mg, 63% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,12-7,17 (m, 3H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,78 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,25 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,4 Hz, 1H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,05 (s, 3H). MS (apci) m/z = 429,2 (M+H).

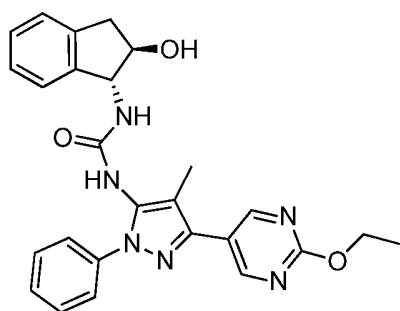
### Exemplo 66



1-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma suspensão laranja de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y4, 53,4 mg, 0,20 mmol) em DriSolve DCM (1,0 mL) foi adicionado trifosgeno (29,8 mg, 0,10 mmol), seguido por DIEA (105 µL, 0,60 mmol). Após 2 horas, (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,20 mmol) foi adicionado em uma porção. Após 30 minutos, a mistura de reação foi filtrada em vácuo, enxaguada com DCM e éter (2 mL cada), gerando o produto como pó branco (54 mg, 58% rendimento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) δ 9,01 (s, 2H), 8,40 (br s, 1H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,11-7,19 (m, 3H), 6,87-6,91 (m, 2H), 5,26 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 4,83 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 2,15 (s, 3H). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

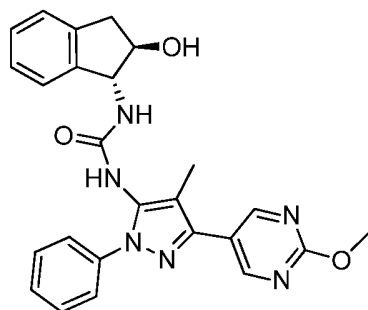
### Exemplo 67



1-(3-(2-etoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 66, usando 3-(2-etoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (49,5 mg, 0,17 mmol) em vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O produto foi isolado como sólido branco (51 mg, 61% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  8,90 (s, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,84-6,91 (m, 2H), 5,26 (br d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 4,83 (br t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J=7,0$  Hz, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,03-3,08 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,35 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H). MS (apci)  $m/z$  = 471,2 (M+H).

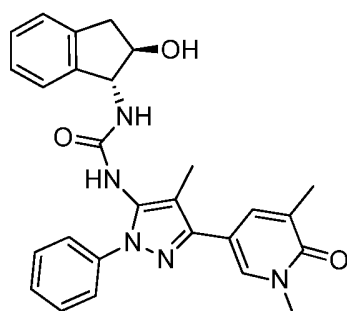
### Exemplo 68



1-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 66, usando 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (47 mg, 0,17 mmol) em vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O produto foi isolado como sólido branco (50 mg, 62% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,92 (s, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 5,26 (br d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 4,83 (br t,  $J=7,4$  Hz, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 1H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,12 (s, 3H). MS (apci)  $m/z$  = 457,2 (M+H).

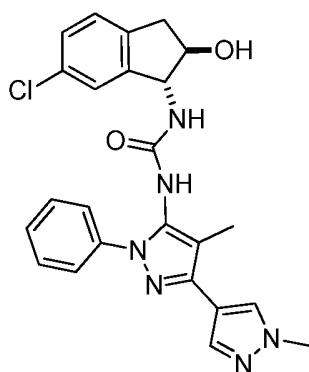
#### Exemplo 69



1-(3-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 66, usando 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (49 mg, 0,17 mmol) em vez de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina. O produto foi isolado como sólido branco (45 mg, 54% rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 468,2 (M-H).

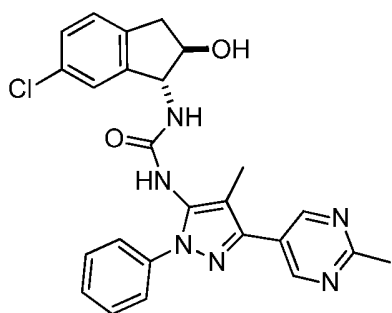
#### Exemplo 70



1-((1,2-trans)-6-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 65, usando *trans*-1-amino-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,16 mmol) em vez de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. O produto foi isolado como sólido branco cristalino (65 mg, 84% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d^6$ -DMSO)  $\delta$  8,03 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2H), 6,93 (br, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,33 (br d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 4,81 (br t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,00-3,06 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,04 (s, 3H). MS (apci)  $m/z$  = 461,1 (M-H).

### Exemplo 71

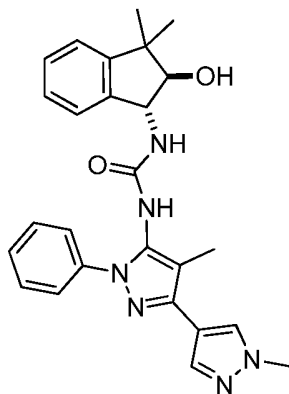


1-((1,2-trans)-6-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 66, usando *trans*-1-amino-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (30 mg, 0,16 mmol) em vez de (1R,2R)-1-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. O produto foi isolado como sólido branco cristalino (12 mg, 44% rendimento). MS (apci) m/z = 473,2 (M-H).

**Exemplo 72**



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-*trans*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia

Etapa 1. Síntese de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. Uma suspensão leve de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,5 g, 16 mmol) em DriSolve MeOH (52 mL) foi primeiro resfriada em um banho de gelo-água, seguido por adição de NaBH<sub>4</sub> (0,71 g, 19 mmol) em pequenas porções. A reação foi então aquecida até temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A reação foi vertida em água gelada (50 mL) em um funil de separação, enxaguada com água, gerando uma suspensão branca. A suspensão foi extraída com DCM (3 × 50 mL). Os

extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura (50 mL cada), secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados para gerar o produto bruto como óleo incolor (2,5 g, 99% rendimento), que foi usado para a reação seguinte sem outra purificação.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,40 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 3H), 5,23-5,28 (m, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Etapa 2. Síntese de 1,1-dimetil-1H-indeno. Uma solução incoloro limpa de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,83 g, 11,3 mmol) e ácido 4-metilbenzenosulfônico hidrato (0,107 g, 0,564 mmol) [5 mol%] em tolueno (37,6 mL) foi agitada a 110 °C por 2 horas. A solução de reação amarelada clara foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado e salmoura (50 mL cada). A camada orgânica foi separada por fase e seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , então concentrada em vácuo. O bruto foi tomado em hexanos e purificado por cromatografia de sílica (hexanos) para gerar o produto como óleo incoloro claro (0,85 g, 52% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,32 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 6,62 (d,  $J=6,3$  Hz 1H), 6,36 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 1,31 (s, 6H).

Etapa 3. Síntese de 6,6-dimetil-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno. A uma solução de 1,1-dimetil-1H-indeno (590 mg, 4,09 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado mCPBA (1210 mg, 4,91 mmol) em quatro porções em intervalos de 20 minutos e agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi tratada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (20 mL), agitada por mais 30 minutos, e então diluída com água e DCM (20 mL cada). A camada aquosa foi separada e extraída com DCM (2  $\times$  30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (DCM) para gerar o produto.  $^1\text{H}$  NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,23-7,31 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 2H), 4,24 (d,  $J=2,7$  Hz 1H), 3,71 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

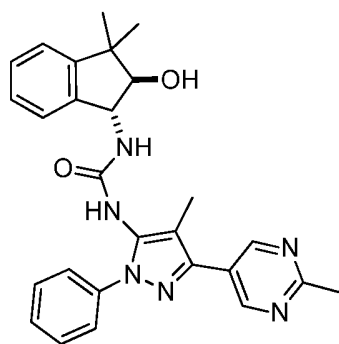
Etapa 4. Síntese de (2,3-*trans*)-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol. Uma mistura de 6,6-dimetil-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (0,35 g, 2,2 mmol) em concentrada NH<sub>4</sub>OH (3,8 g, 109 mmol) foi agitada a 60 °C por 6 horas. A mistura de reação foi brevemente submetida a vácuo leve, então filtrada e enxaguada com água. O sólido foi então rinsado com pequena quantidade de éter para gerar primeiro lote de produto como sólido fino (13 mg). Para recuperar produto adicional, a camada aquosa e filtrado de éter foram concentrados e tratados com cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 40% acetonitrila/água) para gerar um segundo lote de produto como sólido (78 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,22-7,29 (m, 3H), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,08 (d,  $J=8,2$  Hz 1H), 3,65 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 2,79 (br, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

Etapa 5. Síntese de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-*trans*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)ureia. A uma solução clara de (2,3-*trans*)-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (12 mg, 0,0677 mmol) em iPrOH (282  $\mu$ L) foi adicionado fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (25,3 mg, 0,0677 mmol) em uma porção. A suspensão leitosa resultante foi agitada a 40 °C por 4 horas e então levada à refluxo. A mistura de reação foi lentamente resfriada até temperatura ambiente e agitada por mais 1 hora. A mistura de reação foi filtrada em vácuo, enxaguada com iPrOH e éter (2 mL cada), gerando primeiro lote de produto (14 mg). Um segundo lote de produto foi obtido d purificação de fase reversa do filtrado (C18, 5 a 60% acetontnila/água).



Os dois lotes de produto foram combinados para gerar um sólido branco (26 mg, 82% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 1 H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 6,94-6,96 (m, 1H), 5,55 (br, 1H), 5,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (apci)  $m/z$  = 457,2 (M+H).

### Exemplo 73

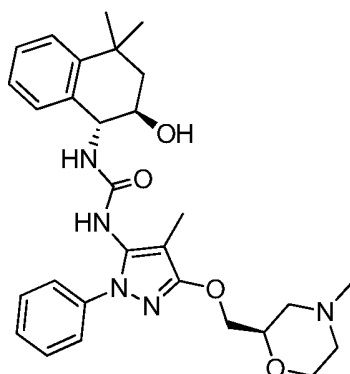


1-((1,2-*trans*)-2-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma suspensão de 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y4, 37 mg, 0,14 mmol) em DriSolve DCM (0,7 mL) foi adicionado trifosgeno (21 mg, 0,07 mmol), seguido por DIEA (74  $\mu\text{L}$ , 0,4 mmol). Após 1 hora, *trans*-3-amino-1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (25 mg, 0,14105 mmol) foi adicionado em uma porção. Após 30 minutos, a reação foi concentrada e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 60% acetonitrila/água com 0,1 v/v% ácido fórmico) para gerar o produto como sólido branco (20 mg, 29% rendimento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,97 (s, 2H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 1 H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,14-

7,18 (m, 2H), 6,94-6,96 (m, 1H), 5,48 (br, 1H), 5,00 (br t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 3,72 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,08 (s, 3H). MS (apci)  $m/z = 467,2$  (M-H).

#### Exemplo 74

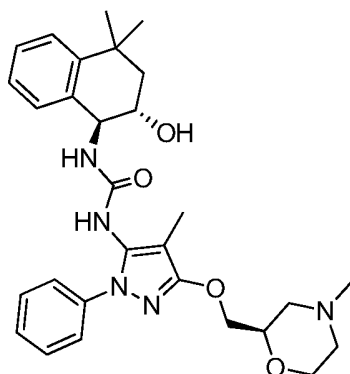


1-((1R, 2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma solução de trifosgeno (44,1 mg, 0,146 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1,0 mL) foi adicionado uma solução de (R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y2, 110 mg, 0,364 mmol) e DIEA (76,0  $\mu\text{L}$ , 0,437 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (1,0 mL) sob gotejamento durante 45 minutos. A mistura foi agitada por 15 minutos e (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X2, 83,5 mg, 0,437 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 16 horas e foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). A mistura foi lavada com 1M NaOH (2X) e  $\text{H}_2\text{O}$ . A porção orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, concentrada e o resíduo purificado em uma coluna  $\text{SiO}_2$  (EtOAc, 5%, 10% MeOH/EtOAc). A espuma branca resultante foi dissolvida em 50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexanos e concentrada para fornecer o composto título como um sólido branco que foi seco em vácuo (187 mg,

99%). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

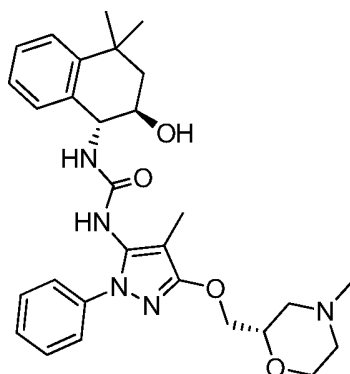
### Exemplo 75



1-((1S, 2S)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Usando (1S,2S)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X3) no procedimento para o exemplo 74, o composto título foi obtido como um sólido branco (94 mg, 55%). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

### Exemplo 76

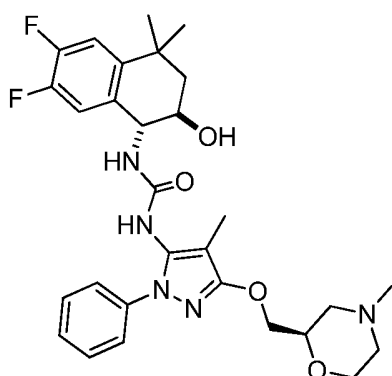


1-((1R, 2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((S)-4-

metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Usando (S)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y1) no procedimento para o exemplo 74, o composto título foi obtido como um sólido branco (54 mg, 35%). MS(apci) m/z = 520,3 (M+H).

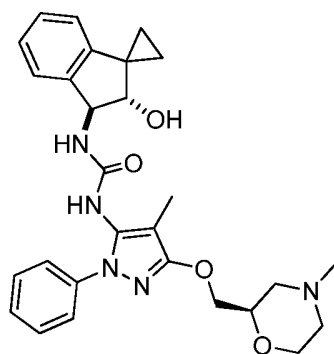
**Exemplo 77**



1-(trans-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Usando trans-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol no procedimento descrito por exemplo 74, o composto título foi obtido como um sólido branco (31 mg, 28%). MS(apci) m/z = 556,3 (M+H).

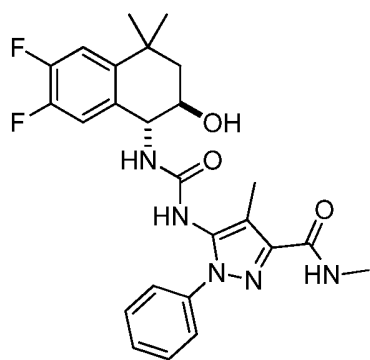
**Exemplo 78**



1-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)-3-(4-metil-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma solução de (R)-4-metil-3-((4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y2, 51,8 mg, 0,171 mmol) em DMF seco (1,0 mL) foi adicionado carbonildiimidazol (33,3 mg, 0,205 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 64 horas. A mistura de reação foi tratada com *trans*-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Exemplo 55, Etapa C, 30,0 mg, 0,171 mmol) em DMF seco (0,5 mL) e agitada por 8 horas. A mistura de reação foi adicionada à H<sub>2</sub>O (6 mL), tratada com 2M NaOH a pH=11 e extraída com EtOAc (4X). Os extratos combinados foram lavados com NaCl saturado (2X), secos em MgSO<sub>4</sub>/carvão ativado, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em uma coluna SiO<sub>2</sub> (EtOAc, 5%, 10% (9:1 MeOH/NH<sub>4</sub>OH)/EtOAc) para fornecer o composto título como um sólido branco (36 mg, 42%). MS(apci) m/z = 504,2 (M+H).

### Exemplo 79



5-(3-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de 6,7-difluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: Uma bomba de aço inoxidável equipada com um inserto de Teflon e uma barra de agitação foi carregada com 1,2-difluorbenzeno (9,5 g, 83 mmol), 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (9,5 g, 83 mmol), e por fim tricloreto de alumínio (13 g, 100 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100 °C durante a noite com agitação atrás de uma proteção de segurança. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e a bomba foi colocada em um banho de gelo antes da abertura. A mistura de reação foi particionada entre água (100 mL) e EtOAc (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturado (100 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por coluna Redi-Sep 330 sílica, eluindo com 10% EtOAc/hexanos. Rendimento: 4,4 g (24%).

Etapa B: Preparação de 6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Um frasco de fundo redondo foi carregado com 6,7-difluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,4 g, 21 mmol) e MeOH (75 mL). Em seguida

adicionado  $\text{NaBH}_4$  (0,87 g, 23 mmol) em porções por um período de 15 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi particionada entre  $\text{NaOH}$  2N (30 mL) e  $\text{EtOAc}$  (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{EtOAc}$  (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e concentradas. Rendimento: 4,6 g (93%).

Etapa C: Preparação de 6,7-difluor-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Um frasco de fundo redondo foi carregado com 6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (4,4 g, 21 mmol), 1,2-dicloroetano (50 mL) e ácido 4-metilbenzenosulfônico hidrato (0,20 g, 1,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar até temperatura ambiente. A mistura de reação bruta foi usada diretamente na etapa seguinte sem trabalho.

Etapa D: Preparação de 5,6-difluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: A mistura de reação da Etapa C foi resfriada em um banho de gelo e  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (50 mL) foi adicionado. Ácido 3-clorobenzoperoxoico (5,6 g, 23 mmol) foi adicionado em porções por um período de 10 min, e a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e foi agitada vigorosamente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada por papel GF/F, rinsando com DCM. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com  $\text{NaOH}$  1N (50 mL). A emulsão resultante foi filtrada por papel GF/F que deixou as fases separarem. A fase orgânica foi seca em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, e concentrada em vácuo (rotavapor, temperatura da água foi ajustada para 30 °C para evitar perda de produto). O material bruto foi colocado sob

alto vácuo por 10 minutos para fornecer 5,7 g de produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

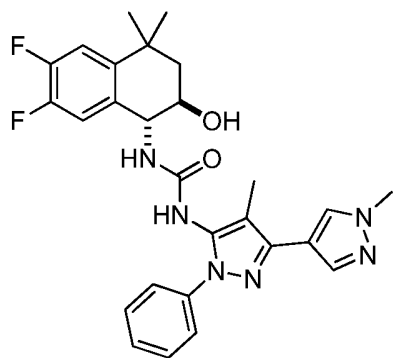
Etapa E: Preparação de *trans*-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Uma bomba de aço inoxidável equipada com um inserto de Teflon e uma barra de agitação foi carregada com 5,6-difluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (4,3 g, 20 mmol), usando alguns mL de EtOH para transferir, seguido por adição de hidróxido de amônio aquoso (30 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C em um banho de óleo durante a noite com agitação. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e a bomba foi colocada em um banho de gelo antes de abrir. Os conteúdos da bomba foram transferidos a um frasco de fundo redondo (usando EtOH para rinsar a bomba) e concentrados em vácuo. EtOH (3 x 30 mL) foi usado para azeotropar água residual e hidróxido de amônio. O resíduo foi particionado entre 2N aquoso HCl (75 mL) e dietil éter (75 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com 1N HCl (25 mL). As fases orgânicas combinadas foram extraídas com dietil éter (50 mL). A fase aquosa foi resfriada em um banho de gelo e basificada com pellets de NaOH (adicionado 5-6 em uma vez com alguma sonicação para dissolver, até pH foi >12). O produto precipitou da fase aquosa básica. O produto foi extraído com 2:1 éter dietil/EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para gerar o produto desejado. Rendimento: 1,7 g (33%).

Etapa F: Preparação de 5-(3-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Um frasco foi carregado com 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermediário 10; 25 mg, 0,11 mmol),



DCM (0,5 mL) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (58 µL, 0,33 mmol). Trifosgeno (20 mg, 0,066 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 15 minutos. trans-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (25 mg, 0,11 mmol) foi adicionado, seguido por N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (58 µL, 0,33 mmol). A mistura de reação foi agitada durante uma semana para conveniência. A mistura de reação foi diluída com água e DCM. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado por HPLC preparativa usando coluna de fase reversa YMC ODS-AQ (250 x 20 mm). As frações contendo o produto foram agrupadas e concentradas, e então particionadas entre EtOAc (10 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O produto foi ainda purificado por TLC preparativa (0,5 mm espessura, R<sub>f</sub> = 0,60) eluindo com 10% MeOH/DCM. Rendimento: 9 mg (17%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 482,2.

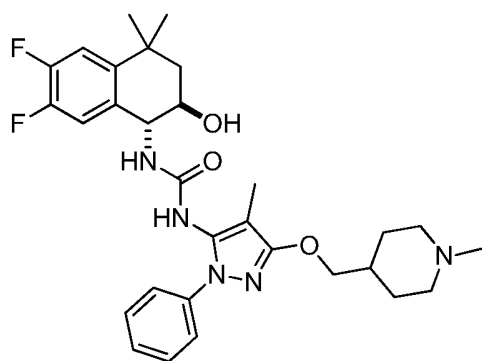
### Exemplo 80



1-((1,2-trans)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de (1,2-*trans*)-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) e 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermediário 12, Etapa C; 28 mg, 0,11 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 9 mg (16%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 507,2.

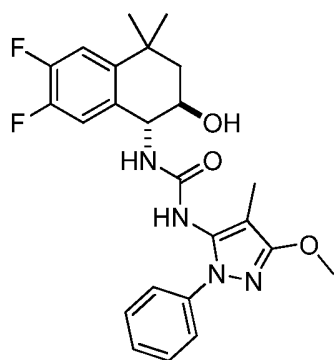
### Exemplo 81



1-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de (1,2-*trans*)-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) e 4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y3; 33 mg, 0,11 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 10 mg (16%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 554,3.

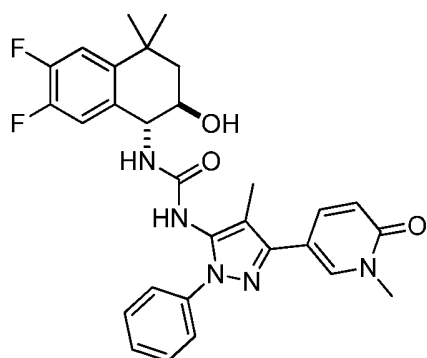
### Exemplo 82



1-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) e 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário 2; 22 mg, 0,11 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 6 mg (12%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 455,1.

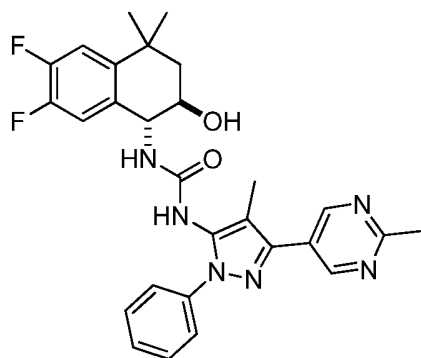
### Exemplo 83



1-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) e 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermediário 7; 31 mg, 0,11 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 2 mg (3%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 532,2.

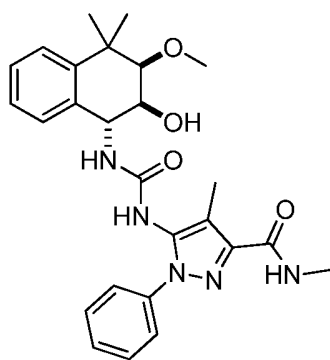
#### Exemplo 84



1-((1,2-*trans*)-6,7-difluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-6,7-difluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 79, Etapa E; 25 mg, 0,11 mmol) e 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y4, 29 mg, 0,11 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 8 mg (14%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 517,2.

#### Exemplo 85



5-(3-((*r*-1, *t*-2, *t*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de 1-metilnaftalen-2-ol: A frasco de fundo redondo foi carregado com naftalen-2-ol (100 g, 694 mmol) e MeOH anidro (250 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo e metanolato de sódio (158 mL, 694 mmol; 25% em peso em MeOH) foi adicionado por funil de adição durante 1 hora sob uma corrente de N<sub>2</sub> com agitação. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, usando tolueno (3 x 150 mL) para azeotropar MeOH residual. Os sólidos resultantes foram secos sob alto vácuo. Os sólidos foram suspensos em tolueno anidro (500 mL), e iodometano (129 mL, 2076 mmol) foi adicionado enquanto agitação. A mistura foi aquecida em refluxo (temp do banho de óleo = 70 °C) sob N<sub>2</sub> durante a noite. Devido à reação incompleta, mais iodometano (100 mL) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 70-75 °C por 2 dias. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo foi particionada entre NaOH 1N (600 mL) e dietil éter (400 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com NaOH 1N (200 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com dietil éter (300 mL). As fases aquosas foram então resfriadas em um banho de gelo,

e cuidadosamente acidificadas com HCl concentrado (aproximadamente 70 mL), e então extraída com dietil éter (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas e concentradas, então secas sob alto vácuo por uma hora para fornecer 57,8 g de sólidos marrons contendo uma razão 69:31 do 1-metilnaftalen-2-ol desejado para material de partida naftalen-2-ol ser obtida. A mistura foi levada para a etapa seguinte sem separação.

Etapa B: Preparação de 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona: Um frasco de fundo redondo foi carregado com 1-metilnaftalen-2-ol da Etapa A (57,8 g, 365 mmol) e MeOH anidro (100 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo e metanolato de sódio (83,1 mL, 365 mmol; 25% em peso em MeOH) foi adicionado sob gotejamento sob  $\text{N}_2$  por funil de adição enquanto em agitação. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente, então concentrada em vácuo. Tolueno (3 x 100 mL) foi usado para azeotropar MeOH residual. Aos sólidos resultantes foi adicionado iodometano (203 mL, 3257 mmol), e a mistura foi aquecida em refluxo (temp de banho de óleo = 50 °C) por 4 horas com agitação. Devido à reação incompleta, foi adicionado tolueno (300 mL) e DMF (50 mL) e aumentou o calor para 60 °C. Análise  $^1\text{H}$  NMR do bruto indicou que o material de partida foi consumido. A reação foi deixada resfriar até temperatura ambiente, então concentrada em vácuo. O resíduo foi particionada entre NaOH 1N (300 mL) e dietil éter (300 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com dietil éter (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (200 mL), salmoura (200 mL), secas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtradas, e concentradas para um óleo escuro (75 g). O material bruto foi purificado por coluna Biotage Flash 75L sílica gel, eluindo com hexanos seguido por 10% EtOAc/hexanos. Rendimento de 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona:

6,5 g (9%). O principal subproduto (que eluiu da coluna de sílica gel com hexanos) foi 2-metoxi-1-metilnaftaleno resultante de O-metilação .

Etapa C: Preparação de 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftalen-2-ol: A frasco de fundo redondo foi carregado com 1,1-dimetilnaftalen-2(1H)-ona (3,4 g, 20 mmol) e MeOH (50 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo e NaBH<sub>4</sub> (0,76 g, 20 mmol) foi adicionado em porções durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos após adição estar completa. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada em banho de gelo e cuidadosamente extinta com NaOH 2N (20 mL), e então parcialmente concentrada em vácuo. O resíduo foi extraído com EtOAc (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. Rendimento: 3,2 g (87%).

Etapa D: Preparação de 2-metoxi-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Um frasco de fundo redondo foi carregado com 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftalen-2-ol (1,74 g, 10 mmol) e DMF anidro (30 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo e hidreto de sódio (0,480 g, 12,0 mmol; 60% em óleo) foi adicionado em porções durante 10 minutos sob uma corrente de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos em banho de gelo, então adicionado iodometano (0,93 mL, 15 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi cuidadosamente extinta com NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (20 mL), e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para fornecer o produto desejado.

Rendimento: 1,98 g (95%).

Etapa E: Preparação de (*r*-1a,*c*-2,*c*-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno: 2-metoxi-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (1,5 g, 8,0 mmol) e 1,2-dicloroetano (50 mL) foram combinados em um frasco, e o frasco foi colocado em um banho de gelo. NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL) foi adicionado, seguido por adição de ácido 3-clorobenzoperoxoico (3,9 g, 16 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água (30 mL) e DCM (30 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 2N (30 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas para fornecer o produto desejado. Rendimento: 1,8 g. Designações de estereoquímica relativa foram baseados em correlações NOE entre os gem-dimetil átomos de hidrogénio e os átomos de hidrogénio do anel. O produto bruto foi levado para a etapa seguinte sem purificação.

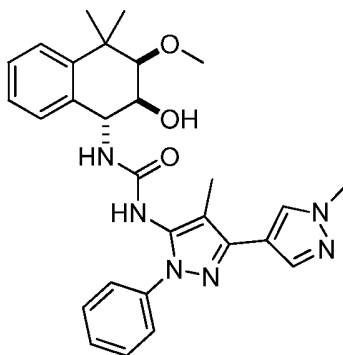
Etapa F: Preparação de (*r*-1,*t*-2,*t*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: O composto título preparado a partir de (*r*-1a,*c*-2,*c*-7b)-2-metoxi-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno (1,6 g, 7,83 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa E. Rendimento: 538 mg (28%).

Etapa G: Preparação de 5-(3-((*r*-1,*t*-2,*t*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Composto título preparado a partir de (*r*-1,*t*-2,*t*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol da Etapa F (20 mg, 0,090 mmol) e 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermediário 10; 21 mg, 0,090 mmol) de acordo



com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F.  
Rendimento: 12 mg (27%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 476,2.

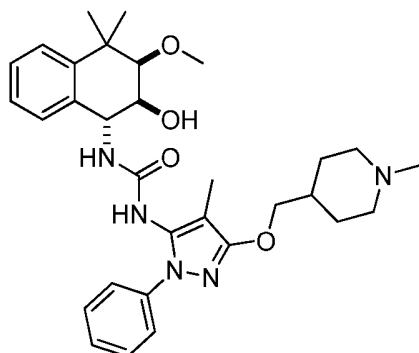
#### Exemplo 86



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-  
((*r*-1,*t*-2,*t*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-  
tetrahidronaftalen-1-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de (*r*-1,*t*-2,*t*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 85, Etapa F; 20 mg, 0,090 mmol) e 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermediário 12, Etapa C; 23 mg, 0,090 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 10 mg (22%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501,2.

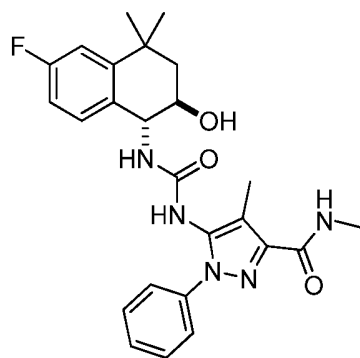
#### Exemplo 87



1-((*r*-1,*t*-2,*t*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de (*r*-1,*t*-2,*t*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 85, Etapa F; 20 mg, 0,090 mmol) e 4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y3; 27 mg, 0,090 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 12 mg (24%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 548,3.

### Exemplo 88



5-(3-((1,2-*trans*)-6-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de 6-fluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona: 5,5-Dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (10,0 g, 87,6 mmol) e fluorbenzeno (16,8 g, 175 mmol) foram combinados em um tubo vedado e AlCl<sub>3</sub> (26,9 g, 202 mmol) adicionado em pequenas porções durante 2 horas. O tubo vedado foi aquecido a 100 °C durante a noite com agitação. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em gelo (75 mL) usando mais gelo (50 mL) e EtOAc

(100 mL) para ajudar a transferência. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A emulsão resultante foi filtrada por papel GF/F, rinsando com EtOAc. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado por coluna Redi-Sep 330 sílica gel, eluindo com um gradiente de 5%-10% EtOAc/hexanos. <sup>1</sup>H NMR indicou uma proporção 70:30 de dois regioisômeros: 6-fluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona e 7-fluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, respectivamente. Rendimento da mistura: 2,7 g (11%). A mistura foi usada diretamente na etapa seguinte.

Etapa B: Preparação de 6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: Um frasco de fundo redondo foi carregado com uma mistura 70:30 de dois regioisômeros da etapa A (6-fluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona e 7-fluor-4,4-dimetil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona, respectivamente) (2,7 g, 14,0 mmol) e MeOH (30 mL). A solução foi resfriada em um banho de gelo. NaBH<sub>4</sub> (0,585 g, 15,5 mmol) foi adicionado em porções durante um período de 15 minutos, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A maioria do solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi particionada entre NaOH 2N (20 mL) e EtOAc (30 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. Os dois regioisômeros foram separados por RediSep 330 coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de 20%-30% EtOAc/hexanos. Rendimento de 6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 1,48 g (49%). Rendimento de 7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol: 601 mg (13%).

Etapa C: Preparação de 7-fluor-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Um frasco de fundo redondo foi carregado com 6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (1,48 g, 7,62 mmol), 1,2-dicloroetano (20 mL) e ácido 4-metilbenzenosulfônico hidrato (0,0725 g, 0,381 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente, e então usada diretamente na etapa seguinte sem trabalho ou purificação.

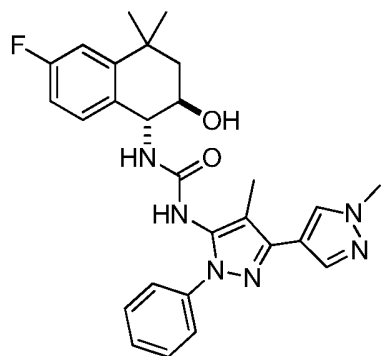
Etapa D: Preparação de 5-fluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: A mistura de reação contendo 7-fluor-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno da Etapa C (1,34 g, 7,60 mmol) foi agitada em um banho de gelo e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (20 mL) foi adicionado. Ácido 3-Clorobenzoperoxoico (2,81 g, 11,4 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente, e agitação foi continuada durante a noite. A mistura de reação diluída com água (20 mL) e DCM (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 2N (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação. Rendimento: 1,49 g (71%).

Etapa E: Preparação de *trans*-1-amino-6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Uma bomba de aço inoxidável equipada com um inserto de Teflon e uma barra de agitação foi carregado com 5-fluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (1,46 g, 7,60 mmol) usando alguns mL de EtOH para transferir, e hidróxido de amônio aquoso (15 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C em um banho de óleo durante a noite. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e a bomba foi colocada em um banho de gelo antes de abrir. Os conteúdos da bomba foram

transferidos a um frasco de fundo redondo usando EtOH, e então concentrados em vácuo. A mistura bruta foi particionada entre HCl aquoso 1N (15 mL) e dietil éter (15 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com 1N HCl (5 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com dietil éter (20 mL). As fases aquosas foram resfriadas em um banho de gelo e basificada com pellets de NaOH (adicionado um pouco no momento da sonicação para dissolver, até pH ser >12). O produto precipitou da fase aquosa básica. O produto foi extraído com 20% EtOAc em dietil éter (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas em vácuo para fornecer o produto bruto desejado. Rendimento: 572 mg (32%). O bruto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Etapa F: Preparação de 5-(3-((1,2-*trans*)-6-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: O composto título foi preparado a partir de trans-1-amino-6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,096 mmol) e 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermediário 10, 22 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 12 mg (26%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 464,2.

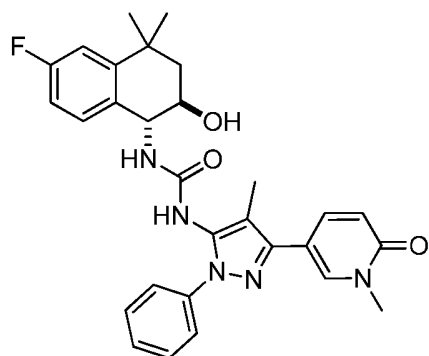
#### Exemplo 89



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-  
((1,2-trans)-6-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-  
tetrahidronaftalen-1-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 88, Etapa E; 20 mg, 0,096 mmol) e 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermediário 12, 24 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 9 mg (19%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489,2.

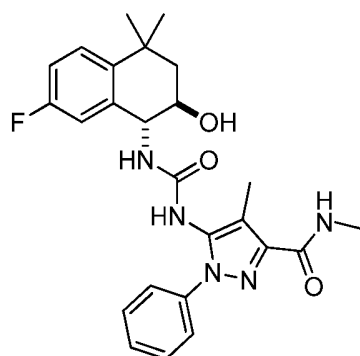
**Exemplo 90**



1-((1,2-trans)-6-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-  
tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-  
dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-6-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 88, Etapa E; 20 mg, 0,096 mmol) e 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermediário 7, 27 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 11 mg (22%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 514,2.

### Exemplo 91



5-(3-((1,2-*trans*)-7-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de 6-fluor-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno: Preparado a partir de 7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (Exemplo 88, Etapa B; 601 mg, 3,09 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 88, Etapa C. A mistura de reação em bruto foi levada para a etapa seguinte sem trabalho ou purificação.

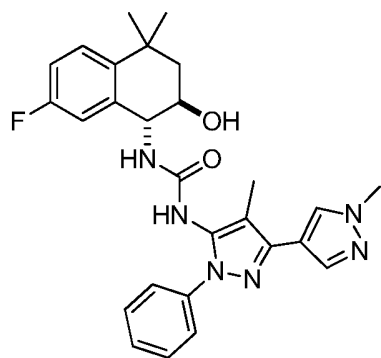
Etapa B: Preparação de 6-fluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno: Preparado a partir da mistura de reação em bruto contendo 6-fluor-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno da Etapa A de acordo com o procedimento para o exemplo 88, Etapa D. O bruto purificado por Red-Sep 120 coluna de sílica gel eluindo com um gradiente de 5%-10% EtOAc/hexanos. Rendimento: 110 mg (17%). Designação estrutural foi baseada em correlações <sup>1</sup>H NMR NOE.

Etapa C: Preparação de *trans*-1-amino-7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: Preparado a partir de 6-fluor-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno (110 mg, 0,572 mmol) de acordo com o procedimento para o

exemplo 88, Etapa E. Rendimento: 93 mg (70%).

Etapa D: Preparação de 5-(3-((1,2-*trans*)-7-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida: Preparado a partir de *trans*-1-amino-7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,096 mmol) e 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermediário 10, 22 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 7, Etapa F. Rendimento: 9 mg (20%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 464,2.

### Exemplo 92

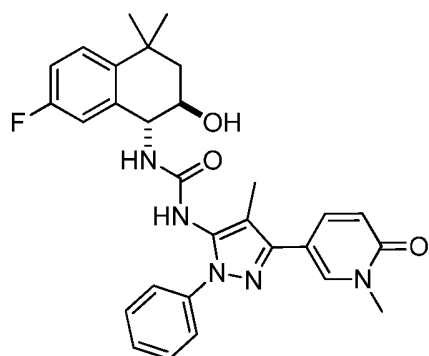


1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((1,2-*trans*)-7-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 91, Etapa C; 20 mg, 0,096 mmol) e 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-amina (Intermediário 12, 24 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 12 mg (24%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489,2.



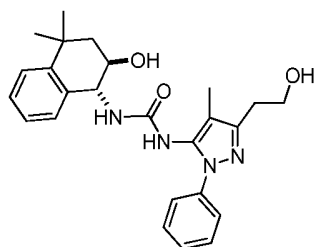
### Exemplo 93



1-((1,2-trans)-7-fluor-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O composto título foi preparado a partir de *trans*-1-amino-7-fluor-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Exemplo 91, Etapa C; 20 mg, 0,096 mmol) e 5-(5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (Intermediário 7, 27 mg, 0,096 mmol) de acordo com o procedimento para o exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 10 mg (19%). MS m/z (APCI-neg) M-1 = 514,2.

### Exemplo 94



1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia: Uma mistura de fenil (3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (13,4 mg, 0,03 mmol), *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X1, 12,5 mg, 0,033 mmol) e trietilamina (15,0 mg, 0,15 mmol) foi combinada em 0,2 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70 % acetonitrila/água, para gerar o composto título (7,5 mg, 0,014 mmol, 46 % rendimento). MS (apci) m/z = 549,3 (M+H).

Etapa B: Preparação de 1-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: 1-(3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia (7,0 mg, 0,0128 mmol) e HCl (21,3 µL, 0,128 mmol) (in IPA) foram combinados em 1 mL de DCM e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-60 % acetonitrila/água, para gerar o composto título (2,3 mg, 0,00529 mmol, 41,5 % rendimento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

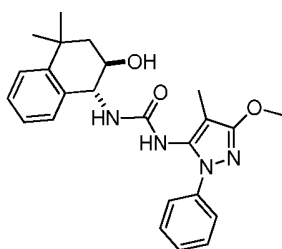
### Exemplo 95



1-(6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)ureia

CDI (565,6 mg, 3,488 mmol), 5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3(2H)-ona (Intermediário 2, Etapa A, 300 mg, 1,586 mmol) e  $\text{NEt}_3$  (497  $\mu\text{L}$ , 3,567 mmol) foram combinados em 3 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente durante a noite. Mais CDI (200 mg) foi adicionado e a reação agitada por 3 dias. 0,1 mL da solução resultante foi adicionado A uma solução de 6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-amina (10 mg, 0,035 mmol), e  $\text{NEt}_3$  (11  $\mu\text{L}$ , 0,078 mmol) em 0,1 mL de DMF. A mistura foi e agitada em temperatura ambiente por 1 hora, carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-50 % acetonitrila/água, para gerar o composto título (6,9 mg, 0,014 mmol, 40 % rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 504,2 (M+H).

#### Exemplo 97

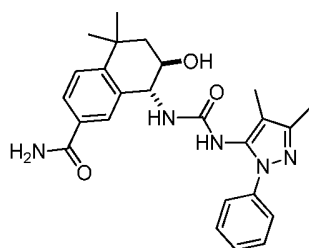


1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

1-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)ureia (Exemplo 95, 77 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e MeOH (10 mL) e uma solução de TMS-Diazometano

em hexanos (142  $\mu$ L, 0,28 mmol) foi adicionado sob gotejamento. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70 % acetonitrila/água, para gerar o produto título como sólido branco (40 mg, 0,095 mmol, 50 % rendimento) (pico 2, MS (apci) m/z = 421,1 (M+H)) e produto colateral regioisomérico 1-(1,4-dimetil-5-oxo-2-fenil-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia (11 mg, 0,026 mmol, 14 % rendimento) (pico 1, MS (apci) m/z = 421,2 (M+H)).

### Exemplo 98



*trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida

Etapa A: Preparação de metil 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno-6-carboxilato: 6-bromo-1,1-dimetil-1,2-dihidronaftaleno (200 mg, 0,843 mmol) (preparado como descrito na Etapa B, Intermediário X4) foi dissolvido em THF (10 mL) e resfriado até -78 °C. Uma solução 1,7N de *tert*-BuLi em pentano (1,141 mL, 1,94 mmol) foi adicionada sob gotejamento e a reação foi agitada a -78 °C por 20 minutos. Metil cloroformato (130  $\mu$ L, 1,69 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite, extinta com salmoura (10 mL) e extraída com EtOAc (2x25 mL). Os extratos orgânicos

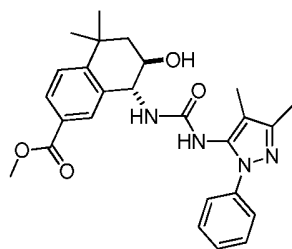
combinados foram filtrados por papel separador de fase e concentrados. O produto bruto foi purificado por coluna de sílica gel, eluindo com 0-10% EtOAc/hexanos, para gerar metil 5,5-dimetil-5,6-dihidronaftaleno-2-carboxilato (69 mg, 0,319 mmol, 37,8 % rendimento) que foi dissolvido em DCM (5 mL) e NaHCO<sub>3</sub> (aquoso saturado, 5 ml) e agitada a 0 °C. Ácido 3-clorobenzoperoxoico (87 mg, 0,35 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com várias porções de DCM, e os extratos orgânicos combinados foram filtrados por papel separador de fase e concentrados para gerar metil 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno-6-carboxilato (66 mg, 0,28 mmol, 89 % rendimento). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,10-8,12 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 3,90-3,95 (m, 4H), 3,72-3,77 (m, 1H), 2,18-2,28 (s, 6H), 1,18-1,90 (m, 1H), 1,37 (s, 1H), 1,32 (s, 1H) ppm.

Etapa B: Preparação de "Solução A": CDI (144 mg, 0,534 mmol), 3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (100 mg, 0,534 mmol) e NEt<sub>3</sub> (250 µL, 1,79 mmol) foram combinados em 1,75 mL de DMF e agitada em temperatura ambiente durante o fim de semana. A solução resultante foi usada no procedimento descrito abaixo.

Etapa C: Preparação de *trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxamida: metil 3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-b]oxireno-6-carboxilato (66 mg, 0,2841 mmol) e hidróxido de amônio concentrado (3,161 mL, 28,41 mmol) foram combinados em um frasco vedado e agitada em um banho de areia a 50 °C por 5 horas. A reação foi resfriada, concentrada e dissolvida em DMF (1 mL). 1052 µL de "Solução A" foram adicionados seguido por NEt<sub>3</sub> (196 µL, 1,40 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente

por 1 hora, carregada em um amostrador e purificada por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-70 % acetonitrila/água, para gerar o produto título como sólido branco (4,1 mg, 0,00916 mmol, 3,26 % rendimento) (pico 2, MS (apci)  $m/z$  = 448,3 (M+H)), bem como um produto colateral ácido *trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (11,3 mg, 0,0252 mmol, 8,97 % rendimento) (pico 1, (MS (apci)  $m/z$  = 449,2 (M+H))).

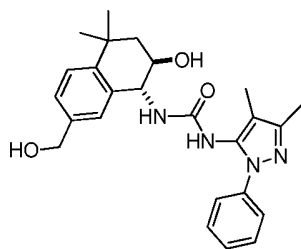
### Exemplo 99



*trans*-metil 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato

Ácido *trans*-8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (Exemplo 98 produto colateral, 5,0 mg, 0,011 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e DCM (0,5 mL) e uma 2M solução de TMS-Diazometano em hexanos (11,1  $\mu$ L, 0,022 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 hora, ácido fórmico (1 gota) foi adicionada e a reação foi concentrada para gerar *trans*-metil 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato (5,10 mg, 0,011 mmol, 98,9 % rendimento). MS (apci)  $m/z$  = 463,3 (M+H).

### Exemplo 100



1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(trans-2-hidroxi-7-(hidroximatil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

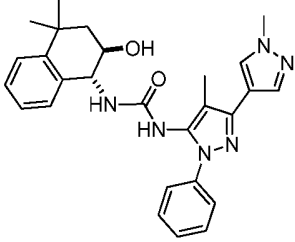
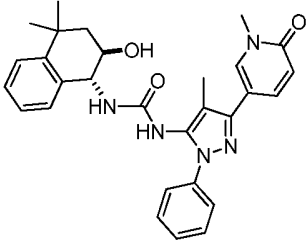
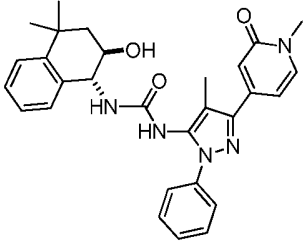
*trans*-metil 8-(3-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureido)-7-hidroxi-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-carboxilato (10 mg, 0,0216 mmol) foi dissolvido em THF (1 mL) e resfriado até 0 °C. Uma solução 1M de LiAlH<sub>4</sub> em THF (21,6 µl, 0,0216 mmol) foi adicionada e a reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente durante a noite. Decahidrato sulfato de sódio (69 mg, 0,22 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa, eluindo com 0-60 % acetonitrila/água, para gerar 1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(*trans*-2-hidroxi-7-(hidroximatil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia (4,2 mg, 0,01 mmol, 44,7 % rendimento). MS (apci) m/z = 435,2 (M+H).

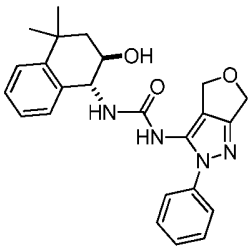
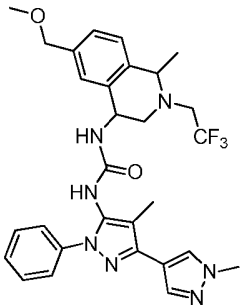
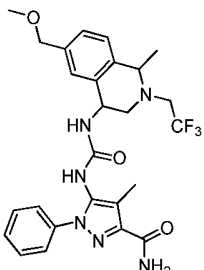
Os compostos listados na tabela 3 foram preparados em um modo semelhante como descrito no Exemplo 1, substituindo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina e fenil 1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-3,4'-bipirazol-5-ilcarbamato com a amina apropriada e materiais de partida fenilcarbamato, respectivamente.

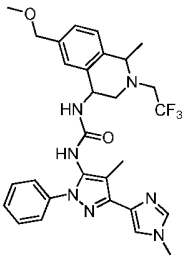
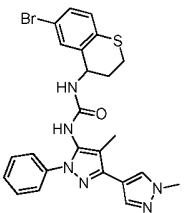
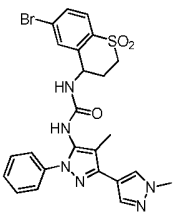
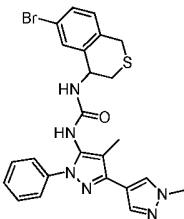


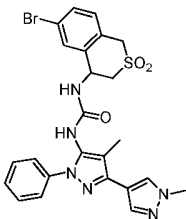
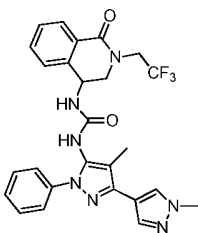
Tabela 3

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
101		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	443,2 (M+H)
102		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-7-(metoximatil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	515,3
103		(S)-1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-fluor-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	445,2 (M+H)
104		1-( <i>trans</i> -7-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-	505,3 (M+H)

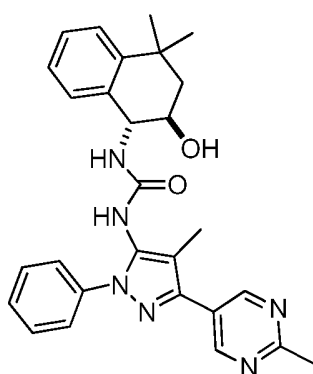
Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	
105		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)ureia	471, 2 (M+H)
106		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	496, 2 (M-H)
107		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	496, 2 (M-H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		il)ureia	
108		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(2-fenil-4,6-dihidro-2H-furo[3,4-c]pirazol-3-il)ureia	517, 2 (M-H)
109		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	568, 3 (M+H)
110		5-(3-(6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	529, 2 (M-H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
111		1-(6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	568,2 (M+H)
112		1-(6-bromotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	523,0 525,0 (M+H)
113		1-(6-bromo-1,1-dioxidotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	555,1 557,1 (M+H)
114		1-(6-bromoisotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	521,1 523,1 (M-H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		il)ureia	
115		1-(6-bromo-2,2-dioxidoisotiocroman-4-il)-3-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)ureia	553,0 555,0 (M-H)
116		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-il)ureia	522,1 (M-H)

#### Exemplo 117

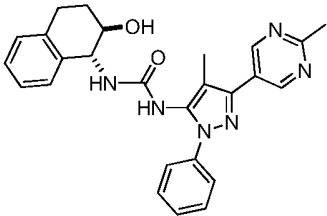


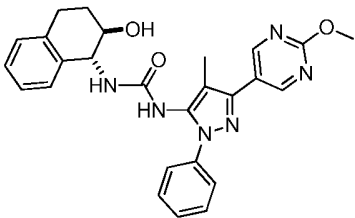
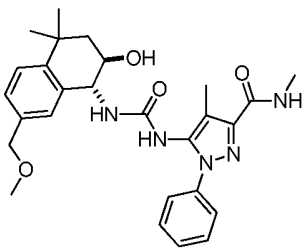
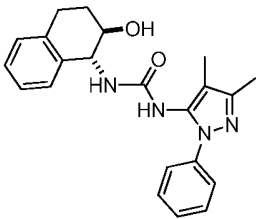
1-((1,2-trans)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Uma mistura de CDI (61,1 mg, 0,226 mmol) (estimado 60% potente baseado em experimentos anteriores), 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y4, 60 mg, 0,226 mmol) e NEt<sub>3</sub> (99,3 µL, 0,712 mmol) foi combinada em DMF (0,9 mL) e agitada em temperatura ambiente por 48 horas. Uma alíquota desta solução contendo 5-(5-isocianato-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-2-metilpirimidina (aprox. 0,22 M, 108 µL, 0,024 mmol) foi diluída com DMF (0,2 mL), seguido por adição de *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X1, 5 mg, 0,026 mmol) e trietilamina (12 mg, 0,12 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 1 hora, a mistura foi diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (C18, 0-70% acetonitrila/água) para gerar o produto título como sólido branco (4,3 mg, 37 % rendimento). MS (apci) m/z = 483,3 (M+H).

Os compostos listados na tabela 4 foram preparados em um modo semelhante como descrito no Exemplo 117, substituindo 4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina e *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol com o apropriado aminopirazol e materiais de partida amina, respectivamente.

**Tabela 4**

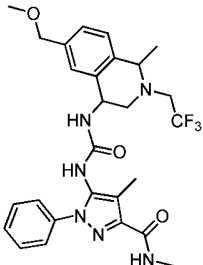
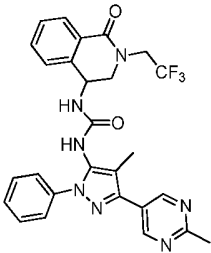
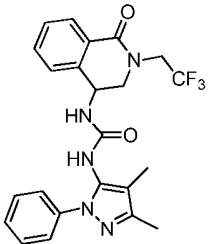
Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
118		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)-3-(4-metil-3-(2-	455,2 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	
119		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)-3-(3-(2-metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	471,2 (M+H)
120		5-(3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-7-(metoximatil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftale n-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	490,3 (M-H)
121		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	377,2 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
122		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	518,3 (M+H)
123		1-( <i>trans</i> -2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	490,3 (M+H)
124		5-(3-( <i>trans</i> -2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	448,2 (M+H)

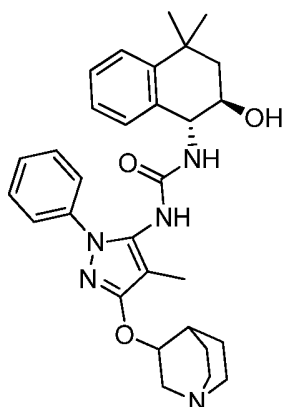


Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
125		5-(3-( <i>trans</i> -7-cloro-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	482,2 (M+H)
126		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-( <i>trans</i> -6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)ureia	391,2 (M+H)
127		1-( <i>trans</i> -6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)-3-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	469,2 (M+H)
128		1-( <i>trans</i> -6-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)-3-(3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	485,2 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		metoxipirimidin-5-il)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	
129		5-(3-(6-(metoximatil)-1-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida	543, 2 (M-H)
130		1-(4-metil-3-(2-metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	534, 2 (M-H)
131		1-(3,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-oxo-2-(2,2,2-trifluoretil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)ureia	458, 2 (M+H)

Exemplo #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		olin-4-il)ureia	

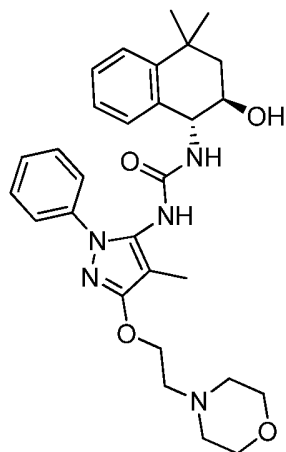
### Exemplo 132



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma solução de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina (0,051 g, 0,17 mmol) em DriSolve DCM (1,7 mL) resfriada em um banho de gelo-água foi adicionado trifosgeno (0,0304 g, 0,10 mmol) seguido por DIEA (0,089 mL, 0,51 mmol). Esta foi agitada a 0 °C por 1 hora, então (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X2, 0,033 g, 0,17 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e diretamente purificada por cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 70% metanol/água) para gerar o produto como sólido branco (28,3 mg, 32% rendimento). MS (apci) m/z = 516,3 (M+H).

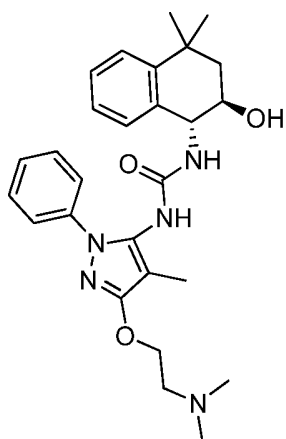
### Exemplo 133



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 132, usando 4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário P141, 0,025 g, 0,0827 mmol) em vez de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina. O material bruto foi purificado via cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 50% acetonitrila/água) para fornecer o composto título como sólido branco (24 mg, 55% rendimento. MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

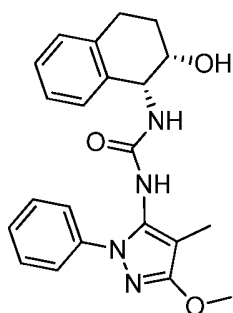
### Exemplo 134



1-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia

O produto título foi preparado como descrito para o exemplo 132, usando 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y6, 0,030 g, 0,115 mmol) em vez de 4-metil-1-fenil-3-(quinuclidin-3-iloxi)-1H-pirazol-5-amina. O produto foi isolado via cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 50% acetonitrila/água) como sólido branco (10 mg, 18% rendimento. MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

### Exemplo 135

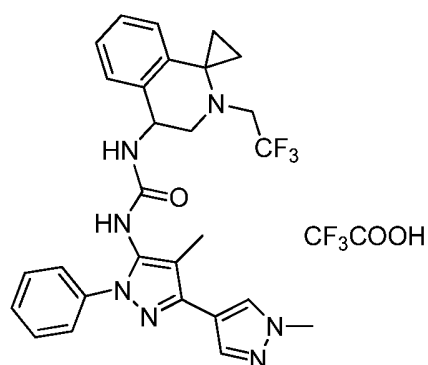


1-((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa 1. Síntese de tert-butil ((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato. Tert-butil carbamato (363 mg, 3,10 mmol) foi dissolvido em 1-propanol (4 mL) em um frasco de cintilação de 20 mL equipado com uma barra de agitação magnética. À esta solução foi adicionada uma solução recentemente preparada de hidróxido de sódio (122 mg, 3,05 mmol) em água (7,5 mL) enquanto agitação, seguido por tert-butil hipoclorito recentemente preparado (331 mg, 3,05 mmol, 0,35 mL). Uma solução de ligante (DHQD)2PHAL (38,9 mg, 0,0499 mmol) em 1-propanol (3,5 mL) foi adicionado para fornecer uma solução incolor clara. Um vaso de reação foi imerso em um banho de água em temperatura ambiente e agitado por alguns minutos, e então 1,2-dihidronaftaleno (130 mg, 0,999 mmol) foi adicionado, seguido por K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·2H<sub>2</sub>O (14,7 mg, 0,0399 mmol) em uma porção. Após 1 hora, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (7 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 × 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O material bruto foi purificado primeiro por cromatografia de sílica (10% acetona em hexanos) e então por cromatografia de fase reversa (C18, 5 a 65% MeOH/água) para gerar o produto como um sólido vítreo incolor (50 mg, 19% rendimento).

Etapa 2. Síntese de 1-((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia. Tert-butil ((1R,2S)-2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamato (25 mg, 0,095 mmol) foi tratada com 1:1 v/v TFA/DCM (1 mL) em temperatura ambiente por 1 hora, então concentrada. O resíduo foi tomado em DCM (2 mL) e lavado com NaOH 1N e salmoura (1 mL cada), e a fase orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi tomado em IPA (0,4 mL), seguido por adição de fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (intermediário 3, 31 mg,

### Exemplo 136



Etapa A: Preparação de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina: Uma solução de 1-fenilciclopropanamina (3,14 g, 23,6 mmol) em DCM anidro (100 mL) foi tratada com 2,2-dimetoxiacetaldeído (4,09 g, 60% em água, 23,6 mmol) seguido por ácido acético (135 µL, 2,36 mmol) e MgSO<sub>4</sub> (6,0 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas então filtrada, lavada com uma pequena quantidade de DCM e o filtrado tratado com Na(OAc)<sub>3</sub>BH (5,5 g, 25,9 mmol). Após agitação em temperatura ambiente por 16 horas, a mistura foi tratada com gelo e NaOH 2N e então

extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 4:1 hexanos:EtOAc, para gerar N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina (2,31 g, 44% rendimento) como um óleo amarelo pálido. MS (EI) m/z = 220,05 (M-H).

Etapa B: Preparação de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoretil)ciclopropanamina: A uma solução de N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenilciclopropanamina (2,31 g, 10,44 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi adicionado 2,2,2-trifluoretiltriflate (3,76 mL, 26,1 mmol) seguido por Et<sub>3</sub>N (6,36 mL, 36,5 mmol). A mistura foi aquecida em um frasco vedado a 45 °C por 16 horas, então tratada com 2,2,2-trifluoretiltriflate (5 mL) e agitada a 65 °C por 6 horas. A mistura resfriada foi particionada entre água (50 mL) e EtOAc (50 mL) e a camada aquosa extraída com EtOAc (2 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (4 x 20 mL) e salmoura (20 mL) então secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 9:1 a 4:1 hexanos:EtOAc, para gerar N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoretil)ciclopropanamina (934 mg, 29% rendimento) como um óleo amarelo pálido. MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

Etapa C: Preparação de 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol: N-(2,2-dimetoxietil)-1-fenil-N-(2,2,2-trifluoretil)ciclopropanamina (934 mg, 3,08 mmol) foi tratada com ácido perclórico (3,72 mL, 61,6 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura foi tratada com gelo e NaOH 2N, agitada por 1 hora então extraída com DCM (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas



com salmoura (10 mL), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com 9:1 hexanos:EtOAc, para gerar 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol (328 mg, 41% rendimento) como um sólido cristalino creme. MS (apci) m/z = 258,1 (M+H).

Etapa D: Preparação de 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]: A uma solução de 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-ol (50 mg, 0,19 mmol) em DCM anidro (1 mL) a 0 °C foi adicionado mesil cloreto (17 µL, 0,21 mmol) seguido por DIEA (68 µL, 0,39 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas então particionada entre água (10 mL) e DCM (10 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em DCM (10 mL) e concentrado para gerar 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (50 mg, 93% rendimento) como um óleo amarelo pálido. MS (EI) m/z = 275,89 (M+H).

Etapa E: Preparação de 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina]: A uma solução de 4'-cloro-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (50 mg, 0,18 mmol) em DMF anidro (1 mL) foi adicionado azida sódica (24 mg, 0,36 mmol). A mistura foi agitada a 65 °C por 3 horas então resfriada e particionada entre água (10 mL) e EtOAc (10 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (4 x

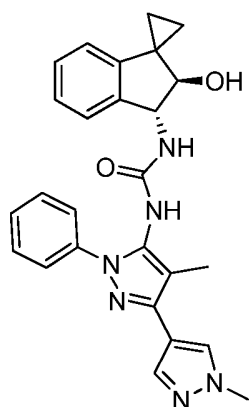
5 mL) e salmoura (5 mL) então secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com 9:1 hexanos:EtOAc, para gerar 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (19 mg, 37% rendimento) como um óleo incolor. MS (apci) m/z = 255,1 (M[-N<sub>2</sub>]+H).

Etapa F: Preparação de 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina: Uma solução de 4'-azido-2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolina] (19 mg, 0,067 mmol) em metanol (5 mL) foi tratada com 5% Pd/C (úmido, tipo Degussa, 2 mg) e agitada sob uma atmosfera de balão de hidrogénio por 3 horas. A mistura foi filtrado por papel GF e o filtrado concentrado para gerar 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina (14 mg, 81% rendimento) como uma goma incolor. MS (apci) m/z = 257,1 (M+H).

Etapa G: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-il)ureia 2,2,2-trifluoracetato: A uma solução de 2'-(2,2,2-trifluoretil)-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-isoquinolin]-4'-amina (14 mg, 0,055 mmol) em DCM anidro (1 mL) foi adicionado fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato [Intermediário 13] (18 mg, 0,50 mmol) seguido por DIEA (26 µL, 0,15 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas então particionada entre água (10 mL) e DCM (10 mL). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL), secas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna de sílica eluindo com 2% MeOH/DCM, então por HPLC fase reversa (5-95% ACN/água/0,1% TFA durante 20 minutos) para gerar o composto título sal TFA (3,7 mg, 11% rendimento) como um sólido branco. MS (apci)  $m/z = 534,2$  (M-H).

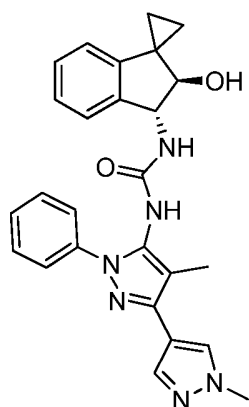
### Exemplo 137



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

À (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Intermediário X9, 10,6 mg, 0,0605 mmol) foram adicionados iPrOH (0,6 mL) então fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (Intermediário 13, 22,6 mg, 0,0605 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 15 minutos, então foi deixada resfriar lentamente até temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, enxaguada com Et2O (4 x 1 mL), e o sólido foi coletado para gerar o produto como um sólido branco (20,4 mg, 74% rendimento). MS (apci)  $m/z = 455,2$  (M+H).

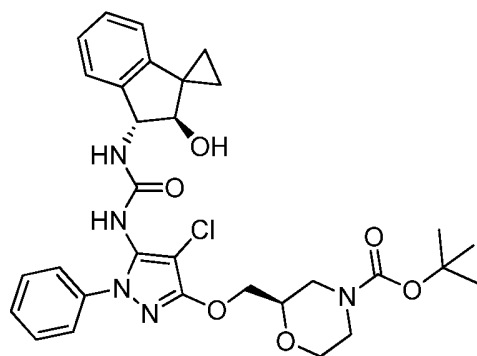
### Exemplo 138



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-((2'S,3'S)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

À (2'S,3'S)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Intermediário X10, 18,4 mg, 0,105 mmol) foram adicionados iPrOH (1 mL) então fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (Intermediário 13, 39,2 mg, 0,105 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 15 minutos e então deixada resfriar lentamente até temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, enxaguada com Et2O (4 x 1 mL), e o sólido foi coletado para gerar o produto como um sólido branco (37,4 mg, 78% rendimento). MS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

### Exemplo 139



(R)-tert-butil 2-(((4-cloro-5-(3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato

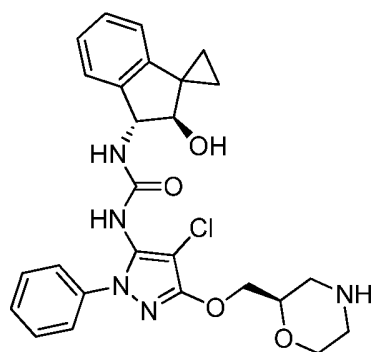
Etapa A: Preparação de (R)-tert-butil 2-(((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (R)-tert-butil 2-(((5-amino-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (Intermediário Y8, 200 mg, 0,534 mmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionado NaOH aquoso (2M, 0,534 mL, 1,068 mmol) então fenil cloroformato (100 µL, 0,8012 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 23 horas e então transferida a um funil de separação com EtOAc (25 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (25 mL), salmoura (25 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas até um xarope espesso. Foram adicionados hexanos (10 mL), sonicados, hexanos decantados, então secos sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido marrom (242 mg, 92% rendimento). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

Etapa B: Preparação de (R)-tert-butil 2-(((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (R)-tert-butil 2-(((5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (242 mg, 0,489 mmol) em DCM (5 mL) foram adicionados NCS (85 mg, 0,636 mmol) e PPTS (12,3 mg, 0,049 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 dias, então foi diluída com H<sub>2</sub>O (10 mL), extraída com DCM (3 x 10 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-30% acetona/hexanos, para gerar o produto como um sólido laranja (153 mg, 66%

rendimento). MS (apci) m/z = 429,1 (M-Boc).

Etapa C: Preparação de (R)-tert-butil 2-(((4-cloro-5-(3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (2'R,3'R)-3'-amino-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-2'-ol (Intermediário X9, 24,2 mg, 0,138 mmol) em iPrOH (1,4 mL) foi adicionado (R)-tert-butil 2-(((4-cloro-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (73 mg, 0,138 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, então foi diluída com DCM (2 mL) e purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% MeOH/DCM, para gerar o produto como um sólido quase branco (64 mg, 76% rendimento). MS (apci) m/z = 510,2 (M-Boc).

#### Exemplo 140

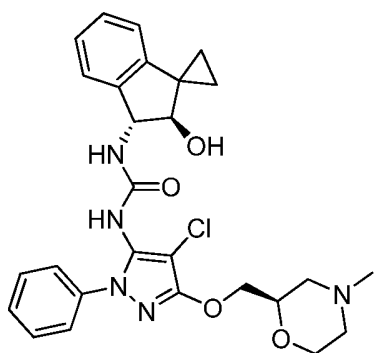


1-(4-cloro-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

A uma suspensão de (R)-tert-butil 2-(((4-cloro-5-(3-((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureido)-1-fenil-1H-pirazol-3-

il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (Exemplo 139, 61 mg, 0,100 mmol) em iPrOH (0,2 mL) foi adicionado HCl (5-6M em iPrOH, 500 µL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL) e extraída com DCM (15 mL). A fase aquosa foi diluída com H<sub>2</sub>O (5 mL), então a fase aquosa foi extraída com 10% MeOH/90% DCM (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, concentradas e secas sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido branco (44,7 mg, 88% rendimento). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

#### Exemplo 141

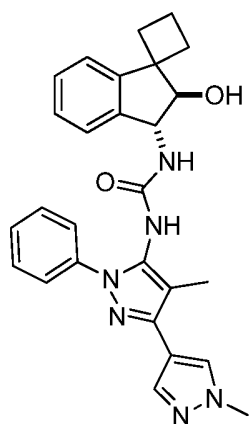


1-(4-cloro-3-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

A uma suspensão de 1-(4-cloro-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-(((2'R,3'R)-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-3'-il)ureia (Exemplo 140, 25 mg, 0,049 mmol) em DCE (1 mL) foram adicionados paraformaldeído (3,5 mg, 0,117 mmol) então triacetoxiborohidreto sódio (15,6 mg, 0,074 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, então a 50 °C por 1 hora. Mais triacetoxiborohidreto de sódio

(8 mg, 0,038 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então mais triacetoxiborohidreto de sódio (8 mg, 0,038 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (10 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 10% MeOH/90% DCM (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% NH<sub>3</sub>/MeOH em DCM, para gerar o produto como um sólido branco (14,3 mg, 56% rendimento). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

#### Exemplo 142



1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclobutano-1,1'-inden]-3'-il)ureia

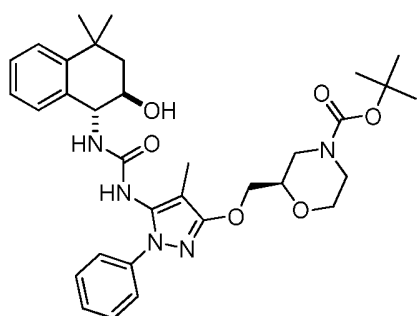
Etapa A: Preparação de espiro[ciclobutano-1,1'-indeno]: A uma solução de 1H-indeno (1,00 g, 8,609 mmol) e 1,3-dibromopropano (967 µL, 9,470 mmol) em DMSO (43 mL) foi adicionado KOtBu (2,125 g, 18,939 mmol) em 4 porções durante 5 min. A mistura de reação foi agitada em temperatura



ambiente por 3 dias, então foi diluída com H<sub>2</sub>O (50 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O (50 mL), então salmoura (3 x 50 mL), então secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com hexanos, para gerar o produto como um óleo incolor (0,57 g, 42% rendimento).

Etapa B: Preparação de 1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-2'-hidroxi-2',3'-dihidrospiro[ciclobutano-1,1'-inden]-3'-il)ureia: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 55, Etapas B-D, substituindo espiro[ciclopropano-1,1'-indeno] na Etapa B com espiro[ciclobutano-1,1'-indeno]. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-60% acetona/hexanos, para gerar o produto como um sólido branco (5,2 mg, 42% rendimento). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

### Exemplo 143



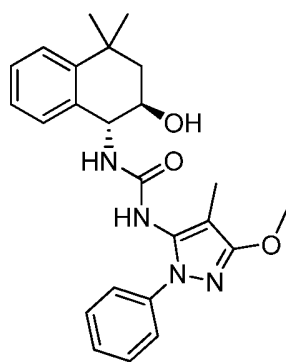
(R)-tert-butil 2-(((5-(3-(trans-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato

Etapa A: Preparação de (R)-tert-butil 2-(((4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-

il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (R)-*tert*-butil 2-(((5-amino-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (Intermediário Y7, 20 mg, 0,0515 mmol) em EtOAc (0,5 mL) foram adicionados NaOH aquoso (2M, 51 µL, 0,103 mmol) então fenil cloroformato (10 µL, 0,077 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias, então transferida para funil de separação com EtOAc (10 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (10 mL), salmoura (10 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas até um xarope espesso. Foram adicionados hexanos (10 mL), sonicados, hexanos decantados, então secos sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido laranja (20,5 mg, 78% rendimento). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

Etapa B: Preparação de (R)-*tert*-butil 2-(((5-(3-(*trans*-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: A uma solução de (R)-*tert*-butil 2-(((4-metil-5-((fenoxicarbonil)amino)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (20 mg, 0,033 mmol) em iPrOH (0,5 mL) foi adicionado *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X1, 7,5 mg, 0,039 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, então diretamente purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% MeOH/DCM, para gerar o produto como um sólido quase branco (13,7 mg, 53% rendimento). MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

#### **Exemplo 144**



1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

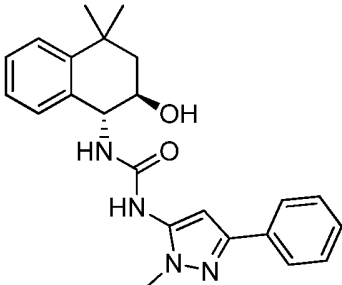
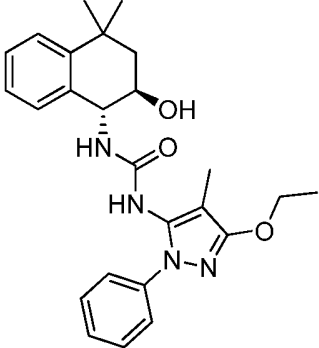
Etapa A: Preparação de fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato: A uma solução de 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário 2, 646 mg, 3,179 mmol) em EtOAc (32 mL) foram adicionados NaOH aquoso (2M, 3,18 mL, 6,357 mmol) então fenil cloroformato (0,5981 mL, 4,768 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas e então transferida para funil de separação com EtOAc (25 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (25 mL), salmoura (25 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, e concentradas até um xarope espesso. Hexano (10 mL) foi adicionado, e a mistura foi sonicada. Os hexanos foram decantados e então secos sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido amarelo (908 mg, 88% rendimento). MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

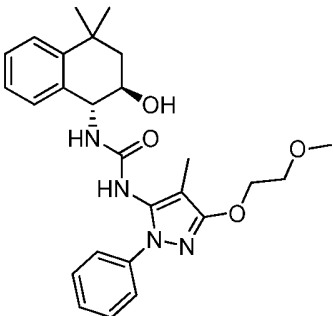
Etapa B: Preparação de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: À (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X2, 198 mg, 1,04 mmol) foram adicionados iPrOH (5 mL) e fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato (335 mg, 1,04 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 45

minutos, então resfriada até temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, enxaguada com iPrOH (2 x 0,5 mL) então Et<sub>2</sub>O (5 x 1 mL). O sólido foi coletado, então recristalizado em iPrOH (2 mL), para gerar o produto como um sólido branco (95 mg, 22% rendimento). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

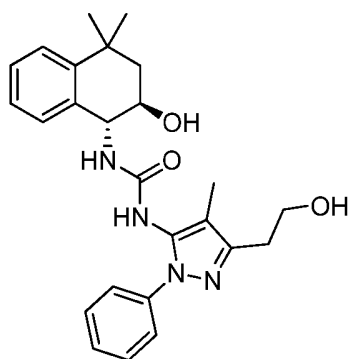
Os exemplos na tabela 5 foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 144, substituindo o aminopirazol apropriado intermediário na Etapa A.

**Tabela 5**

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
145		1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	391,2 (M+H)
146		1-(3-etoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	435,3 (M+H)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
147		1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-metoxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	465,3 (M+H)

#### Exemplo 148



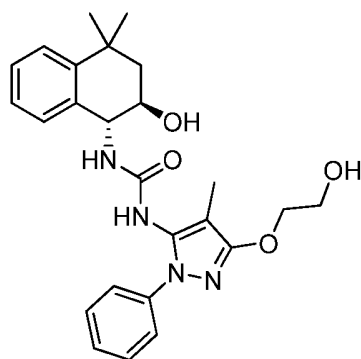
1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de 1-(3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 144, substituindo 3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina na Etapa A com 3-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (Intermediário Y9). A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-60%

acetona/hexanos, para gerar o produto como um sólido amarelo (26,8 mg, 47% rendimento). MS (apci)  $m/z = 549,3$  (M+H).

Etapa B: Preparação de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxietil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: A uma solução de 1-(3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia (26,8 mg, 0,0488 mmol) em EtOH (0,5 mL) foi adicionado HCl (5-6M em iPrOH, 0,2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada, então diluída com Et<sub>2</sub>O (3 x 3 mL) e concentrada após cada adição, e seca sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido amarelo (24,1 mg, 113% rendimento). MS (apci)  $m/z = 435,3$  (M+H).

#### Exemplo 149

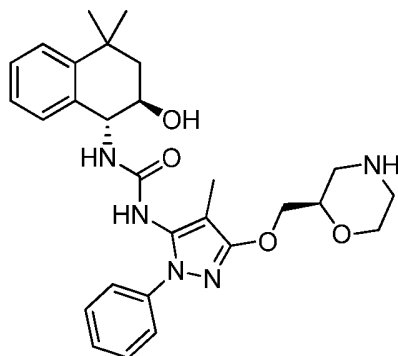


1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-(2-hidroxietoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 148, substituindo 3-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina na Etapa A com 3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-

amina (Intermediário P203), para gerar o produto como um sólido quase branco (33,7 mg, 106% rendimento). MS (apci)  $m/z = 451,3$  (M+H).

### Exemplo 150



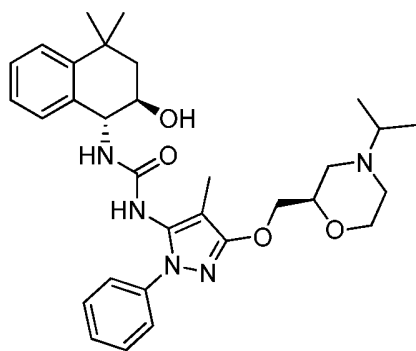
1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Etapa A: Preparação de (R)-tert-butil 2-(((5-(3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 143, substituindo *trans*-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol na Etapa B com (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (Intermediário X2), para gerar o produto como um sólido amarelo (134 mg, 75% rendimento). MS (apci)  $m/z = 606,3$  (M+H).

Etapa B: Preparação de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia: A uma solução de (R)-tert-butil 2-(((5-(3-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-4-metil-1-

fenil-1H-pirazol-3-il)oxi)metil)morfolina-4-carboxilato (134 mg, 0,221 mmol) em iPrOH (3 mL) foi adicionado HCl (5-6M em iPrOH, 350 µL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas, então mais HCl (5-6M em iPrOH, 1 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas, então diluída com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (25 mL) e extraída com DCM (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas, concentradas e secas sob alto vácuo para gerar o produto como um sólido amarelado-bronze (99 mg, 81% rendimento). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

### Exemplo 151



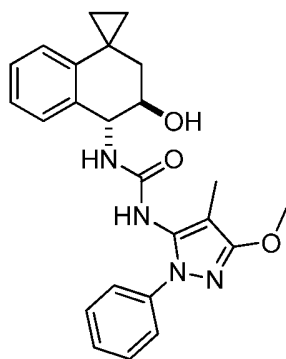
1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-((R)-4-isopropilmorfolin-2-il)metoxi)-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

A uma suspensão de 1-((1R,2R)-2-hidroxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia (Exemplo 150, 20 mg, 0,040 mmol) em DCE (0,5 mL) foram adicionados acetona (29 µL, 0,396 mmol) então NaBH(OAc)<sub>3</sub> (13 mg, 0,059 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 19 horas, então mais acetona (60 µL, 0,817 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (20 mg, 0,094 mmol). A mistura de reação foi agitada em



temperatura ambiente por 2 horas, então diluída com DCM (10 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 10% MeOH/90% DCM (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% NH<sub>3</sub>/MeOH em DCM, para gerar o produto como um sólido branco (16,3 mg, 75% rendimento). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

### Exemplo 152



1-(trans-3'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-4'-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 144, substituindo (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol na Etapa B com *trans*-4'-amino-3',4'-dihidro-2'H-spiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3'-ol (Intermediário X11). A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-10% NH<sub>3</sub>/MeOH em DCM, para gerar o produto como um sólido branco (5,0 mg, 40% rendimento). MS (apci) m/z = 419,2 (M+H).

Os seguintes exemplos na tabela 6 foram preparados de acordo

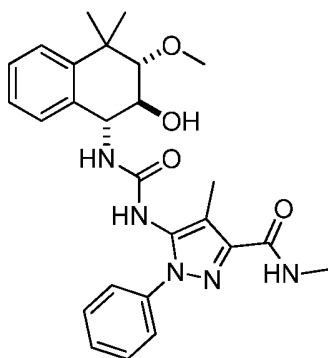
com o procedimento do Exemplo 85, usando o intermediário aminopirazol apropriado.

**Tabela 6**

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
153		1-(( <i>r</i> -1, <i>t</i> -2, <i>t</i> -3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	451,2 (M+H)
154		1-(( <i>r</i> -1, <i>t</i> -2, <i>t</i> -3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	528,2 (M+H)
155		1-(( <i>r</i> -1, <i>t</i> -2, <i>t</i> -3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	513,2 (M+H)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
		metilpirimidin-5-il)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	

### Exemplo 156



5-(3-((*r*-1, *t*-2, *c*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Preparação de (*r*-1a, *c*-2, *t*-7b)-3,3-dimetil-1a,2,3,7b-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxiren-2-ol: Agitada 1,1-dimetil-1,2-dihidronaftalen-2-ol (Exemplo 85, Etapa C, 1,2 g, 6,89 mmol) com 1,2-dicloroetano (15 mL) em um banho de gelo e adicionado NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (15 mL). Ácido 3-clorobenzoperoxoico (2,55 g, 10,3 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi diluída com água (30 mL) e DCM (30 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 2N (30 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O produto bruto foi

purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com 25% EtOAc/hexanos seguido por 40% EtOAc/hexanos. Rendimento: 662 mg (51%).

Etapa B: Preparação de (*r*-1*a*,*c*-2,*t*-7*b*)-2-metoxi-3,3-dimetil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno: Um frasco de fundo redondo foi carregado com (*r*-1*a*,*c*-2,*t*-7*b*)-3,3-dimetil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxiren-2-ol (662 mg, 3,48 mmol) e DMF anidro (10 mL). A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e hidreto de sódio (209 mg, 5,22 mmol; 60% em óleo) foi adicionado em porções durante 10 minutos sob uma corrente de N<sub>2</sub>. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos em banho de gelo, e então iodometano (433 µL, 6,96 mmol) foi adicionado. O frasco foi removido do banho de gelo e a mistura de reação foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi cuidadosamente extinta com NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado (10 mL), então diluída com H<sub>2</sub>O (20 mL) e extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL), salmoura (20 mL), secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas. O material bruto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação (assumindo rendimento teórico. Rendimento: 777 g (109%).

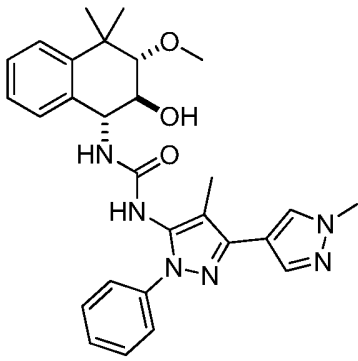
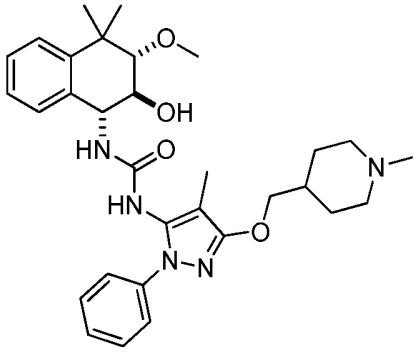
Etapa C: Preparação de (*r*-1,*t*-2,*c*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol: O composto título foi preparado a partir de (*r*-1*a*,*c*-2,*t*-7*b*)-2-metoxi-3,3-dimetil-1*a*,2,3,7*b*-tetrahidronafto[1,2-*b*]oxireno (711 mg, 3,48 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa E. Rendimento: 315 mg (41%).

Etapa D: Preparação de 5-(3-((*r*-1,*t*-2,*c*-3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureido)-*N*,4-dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxamida: O composto

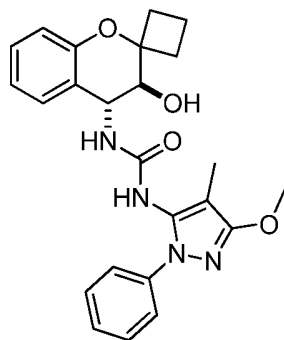
título foi preparado a partir de (*r*-1,*t*-2,*c*-3)-1-amino-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (20 mg, 0,090 mmol) e 5-amino-N,4-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxamida (Intermediário 10; 21 mg, 0,090 mmol) de acordo com o procedimento descrito por exemplo 79, Etapa F. Rendimento: 4 mg (9%). MS m/z (APCI-pos) M+1 = 478,2.

Os compostos na tabela 7 foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 156, usando o intermediário aminopirazol apropriado.

**Tabela 7**

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (apci) m/z
157		1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(( <i>r</i> -1, <i>t</i> -2, <i>c</i> -3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)ureia	501,2 (M+H)
158		1-(( <i>r</i> -1, <i>t</i> -2, <i>c</i> -3)-2-hidroxi-3-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(4-metil-3-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia	548,3 (M+H)

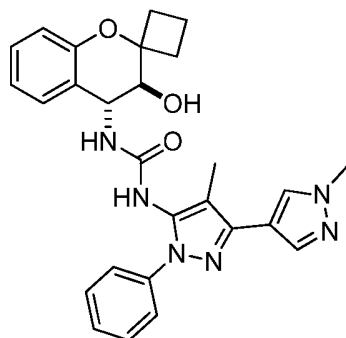
### Exemplo 159



1-(trans-3-hidroxispiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)-3-(3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)ureia

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 144, substituindo (1R,2R)-1-amino-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol na Etapa B com *trans*-4-aminospiro[croman-2,1'-ciclobutan]-3-ol (Intermediário X12, 10 mg, 0,049 mmol). A mistura de reação foi purificada por cromatografia em coluna de sílica, eluindo com 0-50% acetona/hexanos, para gerar o produto como um sólido branco (17,2 mg, 81% rendimento). MS (apci) m/z = 435,3 (M+H).

### Exemplo 160



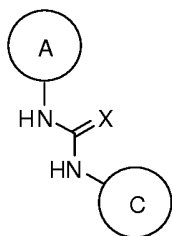
1-(1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)-3-(trans-3-hidroxispiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia

(trans-3-hidroxispiro[croman-2,1'-ciclobutan]-4-il)ureia

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 159, substituindo fenil (3-metoxi-4-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)carbamato com fenil (1',4-dimetil-1-fenil-1H,1'H-[3,4'-bipirazol]-5-il)carbamato (Intermediário 13, 18,2 mg, 0,049 mmol). A mistura de reação foi filtrada e enxaguada com Et<sub>2</sub>O (3 x 0,5 mL) para gerar o produto como um sólido branco (17,1 mg, 72% rendimento). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, que tem a fórmula **I**:

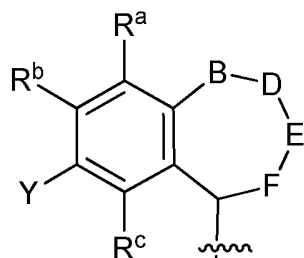


**I**

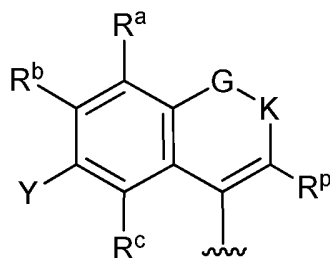
ou estereoisômeros, tautômeros ou sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis do mesmo, em que:

X é O, S, NH ou N-CN;

Anel A é fórmula A-1 ou A-2



**A-1**



**A-2**

Y é H, halogênio, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ciano(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, dihidroxil(2-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], CN, aminocarbonil ou (1-4C alcoxi)carbonil;



$R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  são independentemente selecionados de H, halogênio, (1-3C)alquil, (1-3C)alcoxi e CN;

B é  $NR^1$ , O, uma ligação,  $CR^dR^e$ , S ou  $SO_2$ ;

D é  $NR^1$ , O, uma ligação,  $CR^fR^g$ , S ou  $SO_2$ ;

E é  $NR^1$ , O, uma ligação, ou  $CR^hR^i$ , S ou  $SO_2$ ;

F é  $CR^jR^k$ ;

contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contêm pelo menos cinco átomos e zero ou um de B, D ou E é  $NR^1$  ou O;

G é  $CR^mR^n$ ;

K é  $NR^1$ ;

$R^1$  é (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-6C)alquilC(=O)- ou (1-6C alcoxi)C=O-;

$R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxí(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (2-6C)cianoalquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a

cinco fluoros],

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil,

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo,

e em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo;

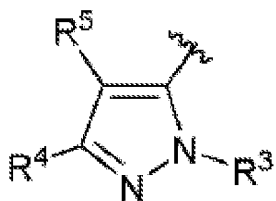
$R^m$  é H, (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ciclopropil ou ciclobutil, e

$R^n$  é H ou (1-3C)alquil [opcionalmente substituído por 1-5 fluoros], ou

$R^m$  e  $R^n$  juntos formam um grupo oxo;

$R^p$  é H, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcóxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidróxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (2-6C)cianoalquil;

Anel C é fórmula **C** ou **C-1**



**C-1**

;

R<sup>3</sup> é (1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, Ar<sup>2</sup>, hetCyc<sup>1</sup>, (3-7C)cicloalquil, ou hetAr<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio e (1-6C)alquil;

hetCyc<sup>1</sup> é um anel heterocíclico de 5-6 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O;

hetAr<sup>2</sup> é um anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, O e S e opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil e halogénio;

R<sup>4</sup> é OH, (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluro(2-6C)alquil, pentafluro(2-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, dihidroxil(2-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, amino(1-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alquil, sulfamido(1-6C)alquil, hidroxycarbonil(1-6C)alquil, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alquil, Ar<sup>3</sup> (1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, monofluor(1-6C)alcoxi, difluor(1-6C)alcoxi, trifluor(1-6C)alcoxi, tetrafluor(2-6C)alcoxi, pentafluor(2-6C)alcoxi, ciano(1-6C)alcoxi, hidroxil(1-6C)alcoxi, dihidroxil(2-6C)alcoxi, amino(2-6C)alcoxi,

hidroxil-carbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxi, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi, (1-3C alquilsulfonil)(1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por F, OH, (1-6C alquil), (1-6C alcoxi, ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil], hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup>, hetCyc<sup>2</sup>(O)CH<sub>2</sub>-, (1-4C alcoxycarbonil)(1-6C)alcoxi, hidroxycarbonil(1-6C)alcoxi, aminocarbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi, hidroxil(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi, hidroxitri fluor(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi, (1-3C)alquilamido(1-6C)alcoxi, di(1-3C alquil)amino-carboxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)O-, hidroxidifluor(1-6C)alquil, (1-4C alquilcarboxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxycarbonil, hidroxilcarbonil, aminocarbonil, (1-3C alcoxi)aminocarbonil, hetCyc<sup>3</sup>, halogénio, CN, trifluormetilsulfonil, N-(1-3C alquil)oxadiazolonil, hetAr<sup>5</sup> ou hetCyc<sup>4</sup>-O-;

hetCyc<sup>2</sup> é Anel heterocíclico de 4-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por 1-2 grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, (1-4C alquilcarboxi)(1-6C)alquil, e (1-6C)acil;

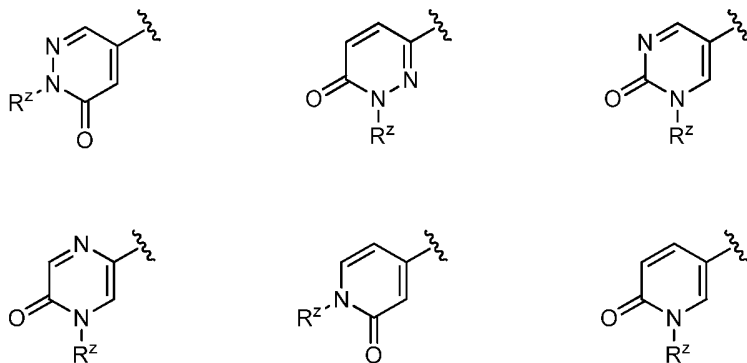
hetCyc<sup>3</sup> é heterociclo de 4-7 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de F, CN, (1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)acil-, (1-6C)alquilsulfonil, trifluormetilsulfonil e (1-4C alcoxi)carbonil;

hetAr<sup>3</sup> é um anel heteroaril de 5 membros tendo 1-3 átomos no anel independentemente selecionados de N, O e S e

opcionalmente substituído por (1-6C)alquil;

Ar<sup>3</sup> é fenil opcionalmente substituído por (1-4C)alcoxi;  
hetAr<sup>4</sup> é um anel heteroaril de 5-6 membros tendo 1-3 heteroátomos no anel independentemente selecionados de N, S e O e opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogénio, CN, hidroxil(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, fluor(1-6C)alquil, (3-6C)cicloalquil, (3-6C cicloalquil)CH<sub>2</sub>-, (3-6C cicloalquil)C(=O)-, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonil, NH<sub>2</sub>, (1-6C alquil)amino, di(1-6C alquil)amino, (1-3C trifluoralcoxi), fluor(1-6C alquil)amino, difluor(1-6C alquil)amino, trifluor(1-6C alquil)amino, e (3-4C cicloalquil)amino;

hetAr<sup>5</sup> é um grupo selecionado das estruturas:



onde R<sup>Z</sup> é (3-4C)cicloalquil ou (1-3C)alquil (opcionalmente substituído por 1-3 fluoros), em que cada um de ditos grupos hetAr<sup>5</sup> é opcionalmente ainda substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de F e (1-3C)alquil opcionalmente substituído por 1-3 fluoros;

hetCyc<sup>4</sup> é um heterociclo em ponte de 7-8 membros tendo um átomo de nitrogénio no anel e opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-

6C)alquil e halogénio;

Ar<sup>4</sup> é fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de (1-6C)alquil, halogénio, CN, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O-, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquil)OC(=O)-, aminocarbonil, (1-6C)alquiltio, hidroxil(1-6C)alquil, (1-6C)alquil)SO<sub>2</sub>-, HOC(=O)- e (1-3C)alcoxi(1-3C)alquil)OC(=O)-;

R<sup>5</sup> é (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluor(2-6C)alquil, pentafluor(2-6C)alquil, halogénio, CN, (1-4C)alcoxi, hidroxil(1-4C)alquil, (1-3C)alcoxi(1-4C)alquil, (1-4C)alquil)OC(=O)-, (1-6C)alquiltio, (3-4C)cicloalquil, amino, aminocarbonil, trifluor(1-3C)alquil)amido, ou fenil (opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e (1-6C)alcoxi); ou

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com os átomos aos quais estão ligados formam anel heterocíclico de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado ou insaturado tendo um heteroátomo no anel selecionado de N, O ou S, em que dito anel heterocíclico é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados de (1-6C)alquil)C(=O)O-, (1-6C)acil, (1-6C)alquil e oxo, e dito átomo de enxofre no anel é opcionalmente oxidado a S(=O) ou SO<sub>2</sub>.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que X é O.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que zero a quatro de R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> e R<sup>k</sup> são independentemente H, OH, (1-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (3-6C)cicloalquil

[opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (1-3C alcoxi)(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], hidroxi(2-6C)alquil [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], (2-6C)cianoalquil, (1-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros], ou (1-3C alcoxi)(2-6C)alcoxi [opcionalmente substituído por um a cinco fluoros],

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, em que zero a dois de  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ ,  $R^i$ ,  $R^j$  e  $R^k$  são independentemente OH, metil, metoxi,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ , ou ciclopropil,

ou um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$ , junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um anel (3-6C)cicloalquil, oxetanil ou azetidínil, ou um de um par de  $R^d$  e  $R^e$ , ou  $R^f$  e  $R^g$ , ou  $R^h$  e  $R^i$ , ou  $R^j$  e  $R^k$  formam um grupo oxo, e os demais são hidrogénios, em que apenas um de  $R^d$  e  $R^e$  pode ser OH e nenhum é OH se B é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^f$  e  $R^g$  pode ser OH e nenhum é OH se D é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^h$  e  $R^i$  pode ser OH e nenhum é OH se E é ligado a um heteroátomo, e apenas um de  $R^j$  e  $R^k$  pode ser OH e nenhum é OH se F é ligado a um heteroátomo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 4, em que Anel A é A-1.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, em que B é uma ligação ou  $CR^dR^e$ , D é uma ligação ou  $CR^fR^g$ , E é uma ligação ou  $CR^hR^i$ , e F é  $CR^jR^k$ , contanto que o Anel formado por B, D, E, e F juntos com os átomos aos quais estão ligados contém pelo menos cinco átomos.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que Y é H, halogênio ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que  $R^a$ ,  $R^b$  e  $R^c$  são independentemente selecionados de halogênio, (1-3C)alquil, (1-3C)alcoxi e CN.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que:

$R^4$  é OH, (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluro(2-6C)alquil, pentafluro(2-6C)alquil, ciano(1-6C)alquil, hidroxil(1-6C)alquil, dihidroxil(2-6C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil, amino(1-6C)alquil, aminocarbonil(1-6C)alquil, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alquil, sulfamido(1-6C)alquil, hidroxycarbonil(1-6C)alquil, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alquil, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxi, monofluor(1-6C)alcoxi, difluor(1-6C)alcoxi, trifluor(1-6C)alcoxi, tetrafluor(2-6C)alcoxi, pentafluor(2-6C)alcoxi, ciano(1-6C)alcoxi, hidroxil(1-6C)alcoxi, dihidroxil(2-6C)alcoxi, amino(2-6C)alcoxi, hidroxil-carbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>(1-6C)alcoxi, hetAr<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, Ar<sup>3</sup>(1-6C)alcoxi, (1-4C alcoxi)(1-6C)alcoxi, (1-3C alquilsulfonil)(1-6C)alcoxi, (3-6C)cicloalquil [opcionalmente substituído por F, OH, (1-6C)alquil], (1-6C) alcoxi, ou (1-3C alcoxi)(1-6C)alquil],



hetAr<sup>4</sup>, hetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup>, hetCyc<sup>2</sup>(O)CH<sub>2</sub>-, (1-4C  
alcoxicarbonil)(1-6C)alcoxi, hidroxycarbonil(1-6C)alcoxi,  
aminocarbonil(1-6C)alcoxi, hetCyc<sup>2</sup>C(=O)(1-6C)alcoxi,  
hidroxi(1-3C alcoxi)(1-6C)alcoxi, hidroxitrifluor(1-  
6C)alcoxi, (1-3C)alquilsulfonamido(1-6C)alcoxi, (1-  
3C)alquilamido(1-6C)alcoxi, di(1-3C alquil)amino-carboxi,  
hetCyc<sup>2</sup>C(=O)O-, hidroxidifluor(1-6C)alquil, (1-4C  
alquilcarboxi)(1-6C)alquil, (1-6C)alcoxicarbonil,  
hidroxilcarbonil, aminocarbonil, (1-3C  
alcoxi)aminocarbonil, hetCyc<sup>3</sup>, halogénio, CN,  
trifluormetilsulfonil, N-(1-3C alquil)oxadiazolonil, ou  
hetAr<sup>5</sup>;

e

R<sup>5</sup> é (1-6C)alquil, monofluor(1-6C)alquil, difluor(1-  
6C)alquil, trifluor(1-6C)alquil, tetrafluor(2-6C)alquil,  
pentafluor(2-6C)alquil, halogénio, CN, (1-4C)alcoxi,  
hidroxi(1-4C)alquil, (1-3C alcoxi)(1-4C)alquil, (1-4C  
alquil)OC(=O)-, (1-6C)alquiltio, (3-4C)cicloalquil, amino,  
aminocarbonil, trifluor(1-3C alquil)amido, ou fenil  
(opcionalmente substituído por um ou mais grupos  
independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e  
(1-6C)alcoxi).

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, em que R<sup>4</sup> é  
selecionado de (1-6C)alcoxi, hetAr<sup>4</sup> e hetAr<sup>5</sup>.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que R<sup>4</sup> é  
hetAr<sup>4</sup> ou hetAr<sup>5</sup>.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações  
1-11, em que R<sup>5</sup> é selecionado de halogénio, CN, (1-6C)alquil,  
(1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alquil, (1-6C)alquiltio, ou fenil  
(opcionalmente substituído por um ou mais grupos  
independentemente selecionados de halogénio, (1-6C)alquil e

(1-6C)alcoxi.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, em que R<sup>5</sup> é (1-6C)alquil.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, em que R<sup>3</sup> é seleccionado de Ar<sup>2</sup> e alquilo (1-6C).

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que R<sup>3</sup> é Ar<sup>2</sup>.

16. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que R<sup>4</sup> é seleccionado de H, alquilo (1-6C), trifluoro (1-6C) alquilo, hidroxí (1-6C) alquilo, cianoalquilo (1-6C), 1- 3C alcoxi) (1-6C) alcoxi, monofluoro (1-6C) alcoxi, ciano (1-6C) alcoxi, hidroxí (1-6C) alcoxi, di-hidroxí (2-6C) alcoxi, hetCyc<sup>2</sup> Alcoxi (C1-6), alcoxi (C1-C4), alcoxi (C1-6), (C1-3) alquilsulfonilo) (C1-6) alcoxi, (3-6C) cicloalquilo, hetAr<sup>4</sup>, HetAr<sup>4</sup>-O-, Ar<sup>4</sup> e hetAr<sup>5</sup>.

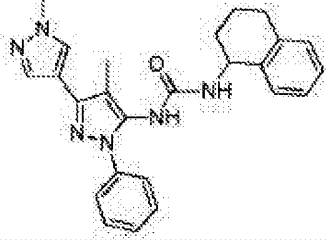
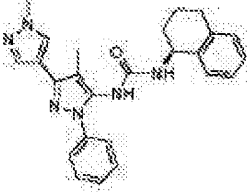
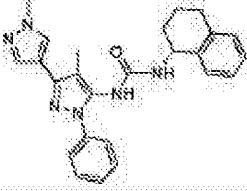
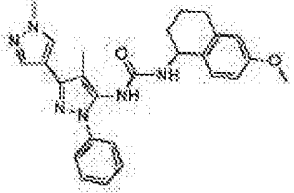
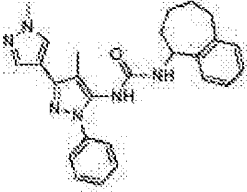
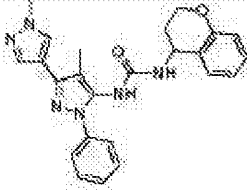
17. Um composto de acordo com a reivindicação 16, em que R<sup>4</sup> é hetCyc<sup>2</sup> (1-6C) alcoxi.

18. Um composto de acordo com a reivindicação 17, em que R<sup>5</sup> é alquilo (1-6C).

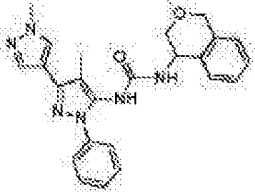
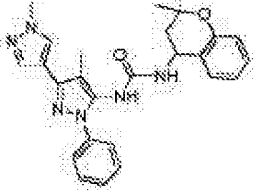
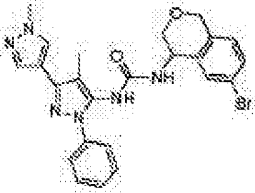
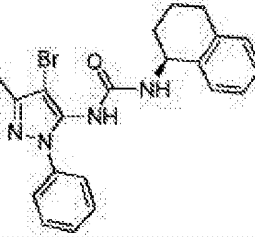
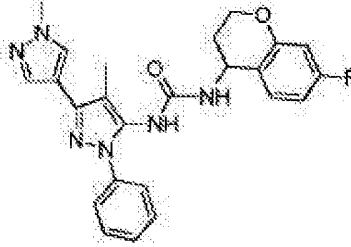
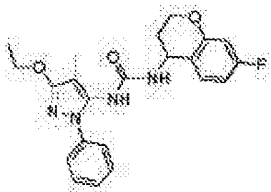
19. Um composto de acordo com a reivindicação 18, em que R<sup>3</sup> é Ar<sup>2</sup>.

20. Um composto de acordo com a reivindicação 19, em que Y é H.

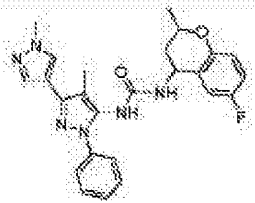
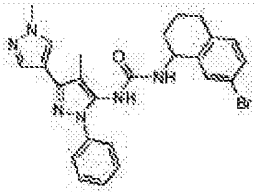
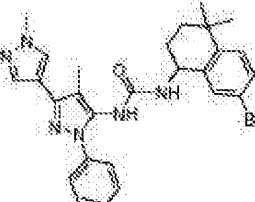
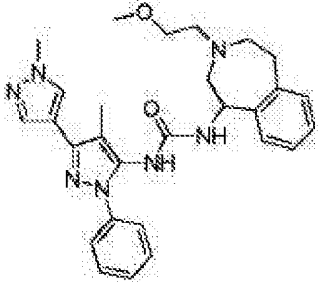
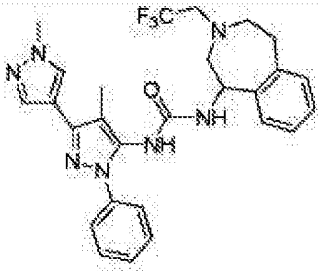
21. Um composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir de

Ex. #	Estrutura
1	
2	
4	
5	
6	
7	

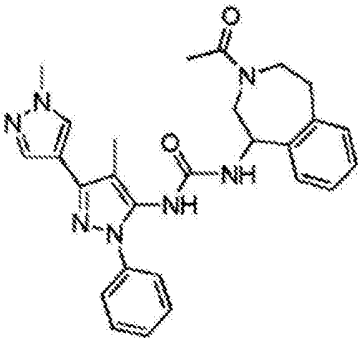
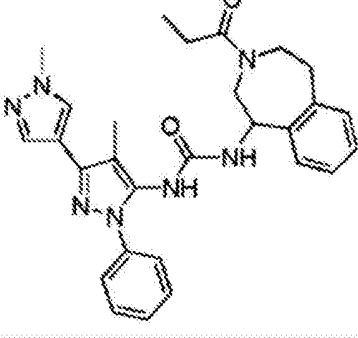
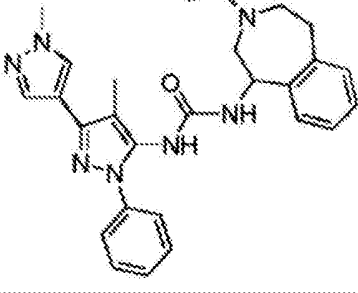
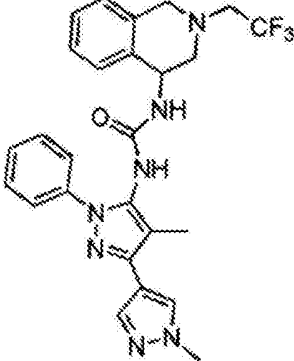
(Continuação)

Ex. #	Estrutura
8	
9	
10	
11	
12	
13	

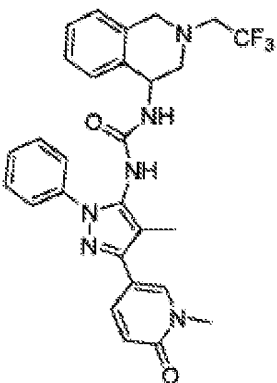
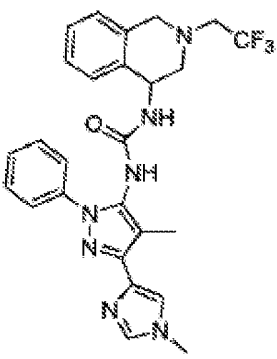
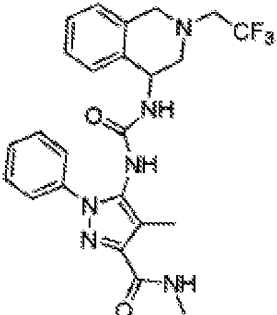
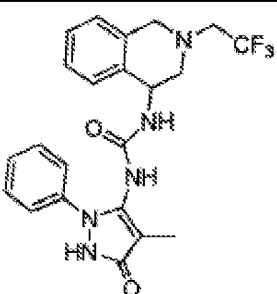
(continuação)

Ex. #	Estrutura
14	
15	
16	
17	
18	

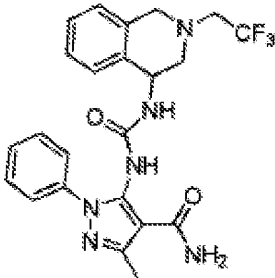
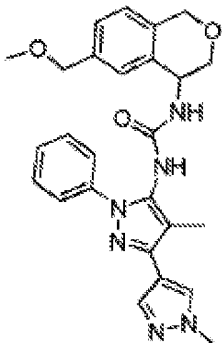
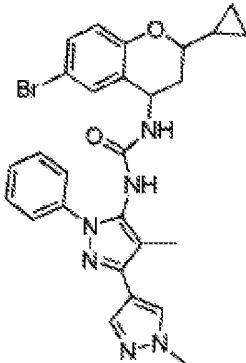
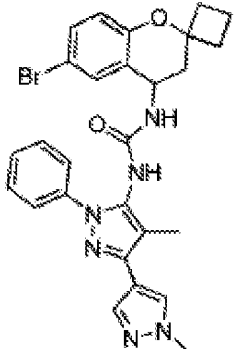
(continuação)

Ex. #	Estrutura
19	
20	
21	
25	

(continuação)

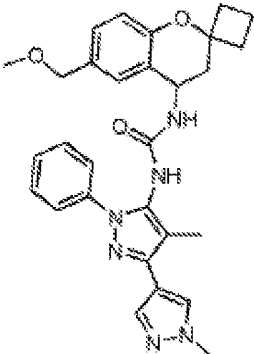
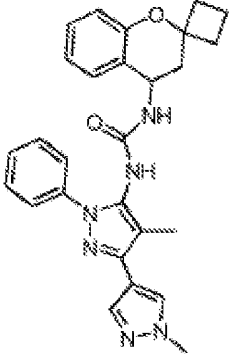
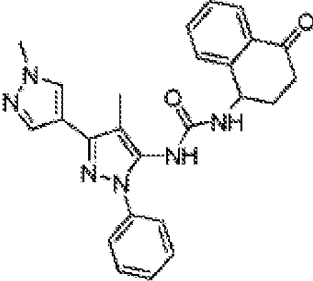
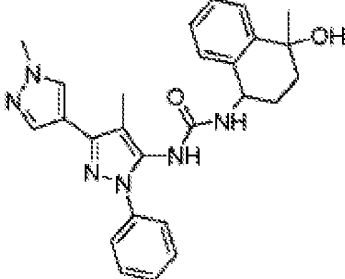
Ex. #	Estrutura
26	
27	
29	
30	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
31	
32	
33	
34	



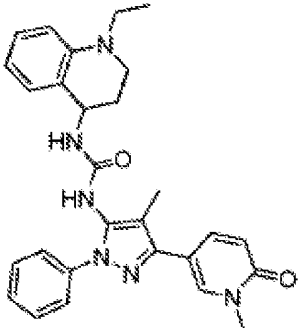
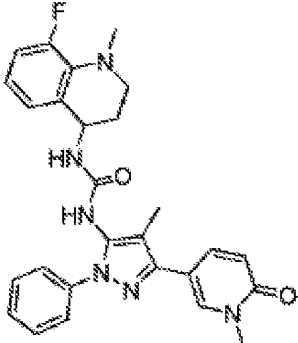
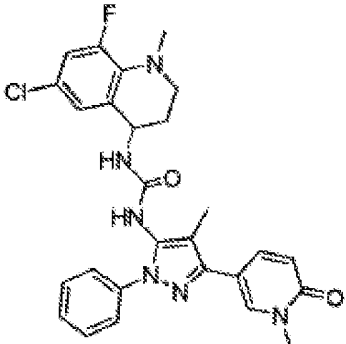
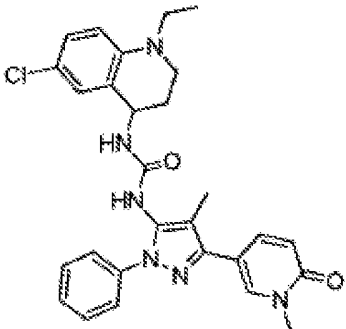
(continuação)

Ex. #	Estrutura
35A	
35B	
36	
37	

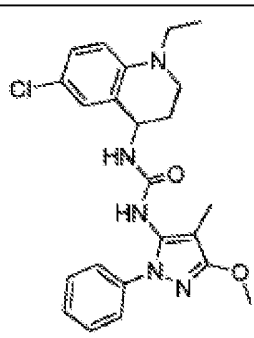
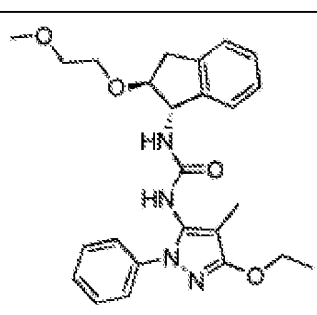
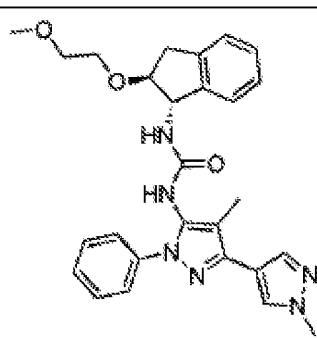
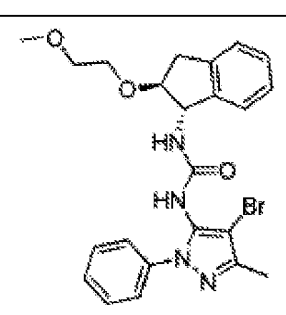
(continuação)

Ex. #	Estrutura
38	 <chem>CC1=CN=C(C2=CC=CC=C2N2C(=N1)C(=CN2)C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)NCC(F)(F)F)C5=CC=CC=C5C(=O)N</chem>
39	 <chem>COc1cnc(C2=CC=CC=C2N2C(=N1)C(=CN2)C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)N)cc1C5=CC=CC=C5C(=O)N</chem>
40	 <chem>CC1=CN=C(C2=CC=CC=C2N2C(=N1)C(=CN2)C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)NCC5=CC=CC=C5C(=O)N)C6=CC=CC=C6C(=O)N</chem>
41	 <chem>CC1=CN=C(C2=CC=CC=C2N2C(=N1)C(=CN2)C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C(=O)NCC5=CC=CC=C5C(=O)N)C6=CC=CC=C6C(=O)N</chem>

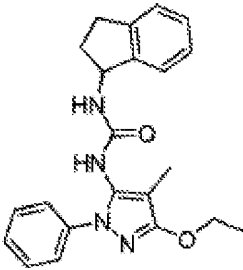
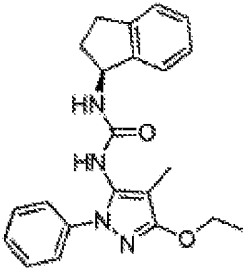
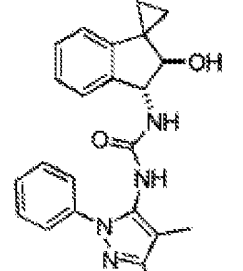
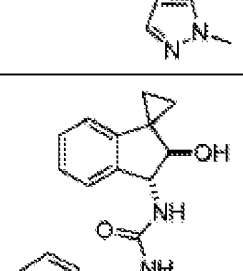
(Continuação)

Ex. #	Estrutura
42	
43	
44	
45	

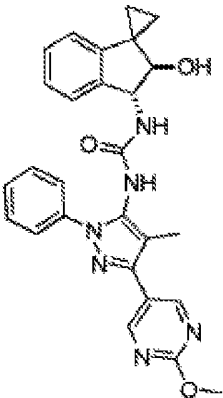
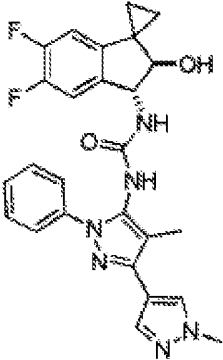
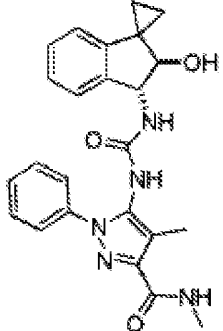
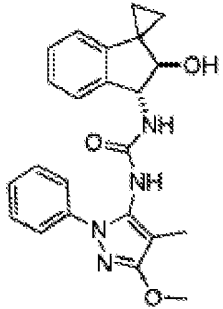
(continuação)

Ex. #	Estrutura
46	
49	
51	
52	

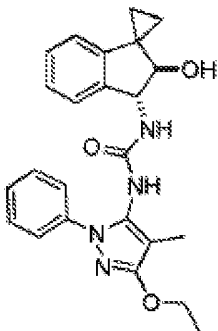
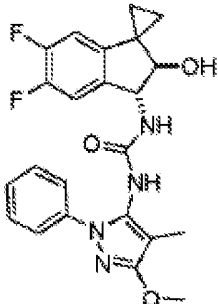
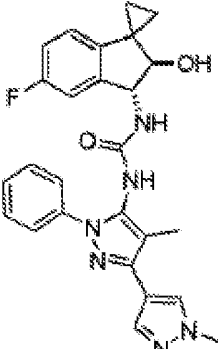
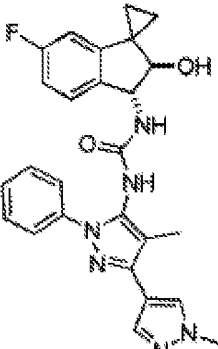
(continuação)

Ex. #	Estrutura
53	
54	
55	
56	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
57	
58	
59	
60	

(continuação)

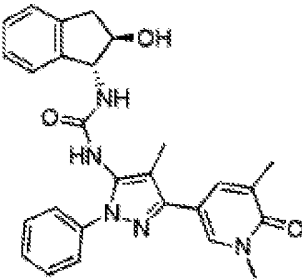
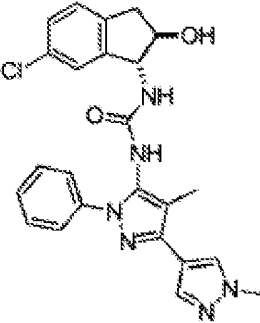
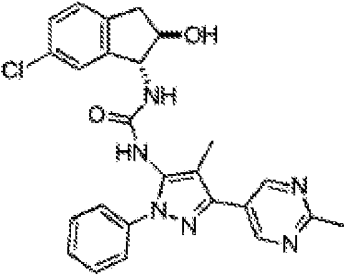
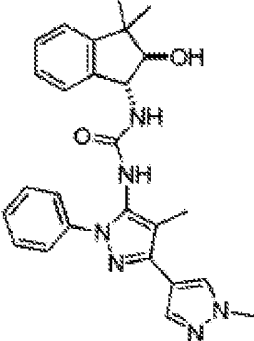
Ex. #	Estrutura
61	
62	
63	
64	

(continuação)

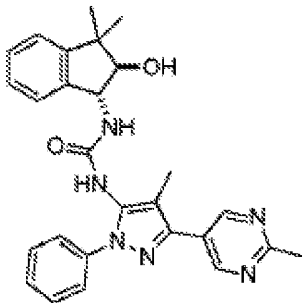
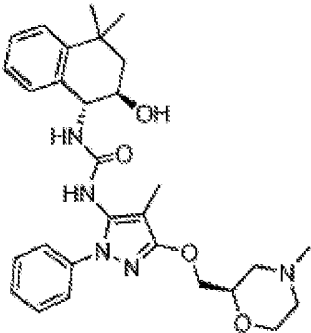
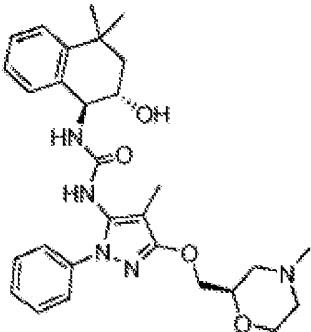
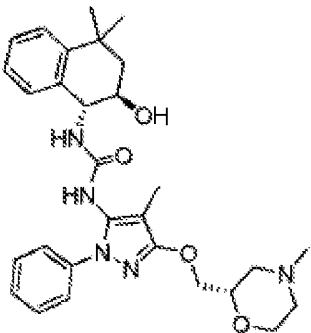
Ex. #	Estrutura
65	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C1C(=O)N[C@H](c3ccccc3)c4ccccc4)C5=CN(C)CC5</chem>
66	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C1C(=O)N[C@H](c3ccccc3)c4ccccc4)C5=CN(C)CC5</chem>
67	 <chem>CCOC1=CN=CC=C1c2nc3c(ncn3C2C(=O)N[C@H](c4ccccc4)c5ccccc5)C</chem>
68	 <chem>COC1=CN=CC=C1c2nc3c(ncn3C2C(=O)N[C@H](c4ccccc4)c5ccccc5)C</chem>



(continuação)

Ex. #	Estrutura
69	
70	
71	
72	

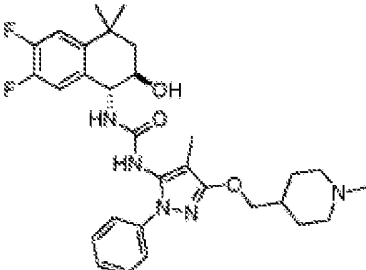
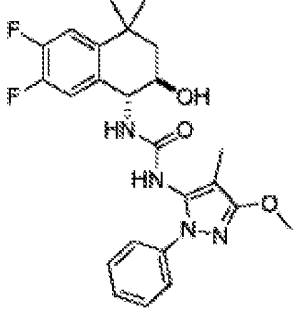
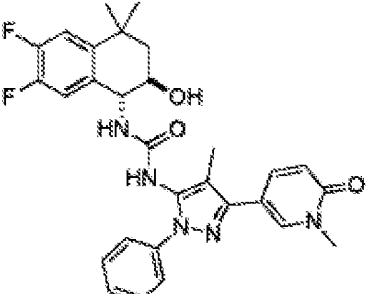
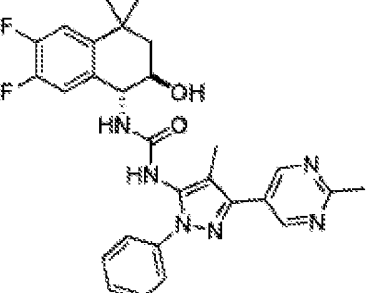
(continuação)

Ex. #	Estrutura
73	
74	
75	
76	

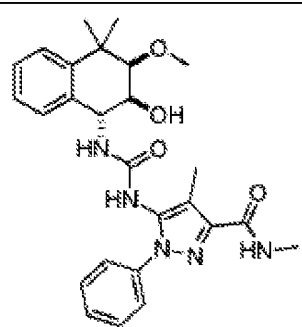
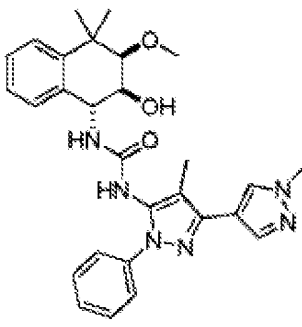
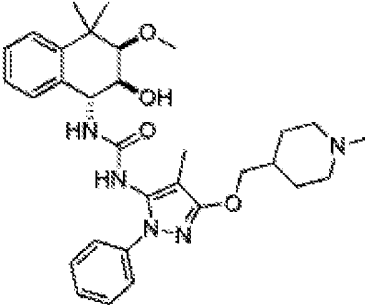
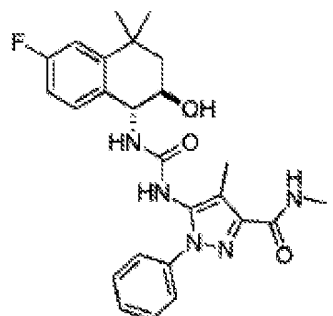
(continuação)

Ex. #	Estrutura
77	 <chem>CC1(C)CC[C@H](C1c2cc(F)c(F)cc2)C(=O)Nc3nc(C)c(OCc4cc(C)c(OCCN5CCOCC5)cc4)c3c6ccccc6</chem>
78	 <chem>CC1(C)CC[C@H](C1c2ccccc2C3CC4C(C3)C(=O)Nc5nc(C)c(OCc6cc(C)c(OCCN7CCOCC7)cc6)c5c8ccccc8)C4O</chem>
79	 <chem>CC1(C)CC[C@H](C1c2cc(F)c(F)cc2)C(=O)Nc3nc(C)c(OCc4cc(C)c(OCCN5CCOCC5)cc4)c3c6ccccc6C(=O)N</chem>
80	 <chem>CC1(C)CC[C@H](C1c2cc(F)c(F)cc2)C(=O)Nc3nc(C)c(OCc4cc(C)c(OCCN5CCOCC5)cc4)c3c6ccccc6c7ccnnc7</chem>

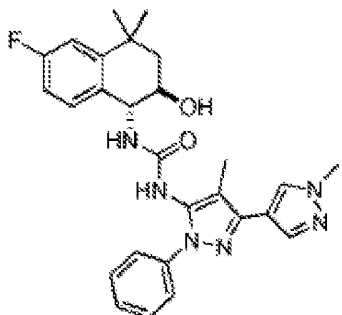
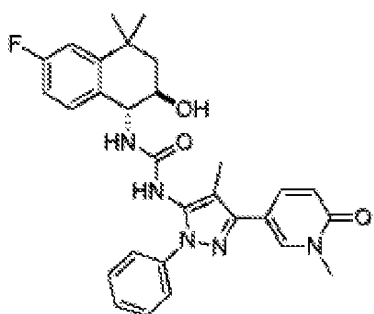
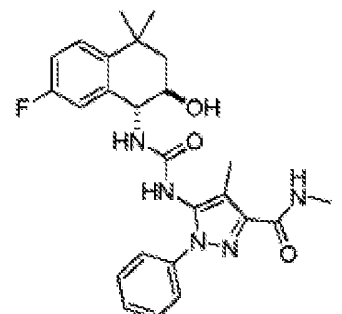
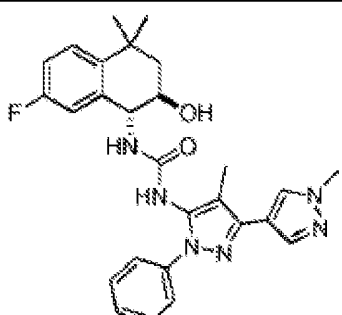
(continuação)

Ex. #	Estrutura
81	
82	
83	
84	

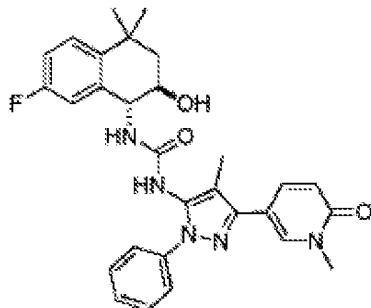
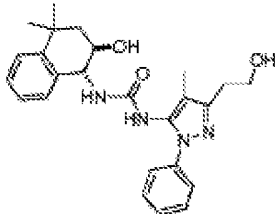
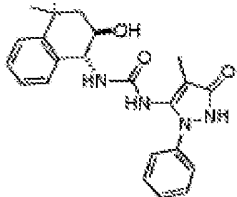
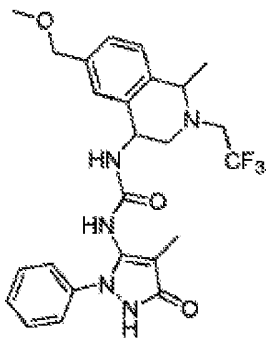
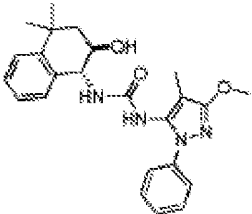
(continuação)

Ex. #	Estrutura
85	
86	
87	
88	

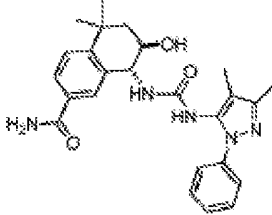
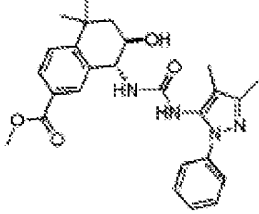
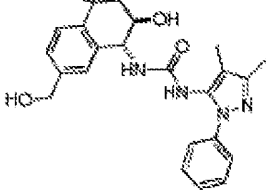
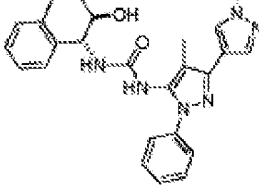
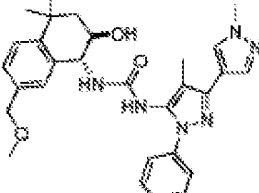
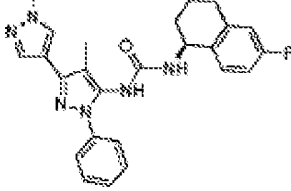
(continuação)

Ex. 8	Estrutura
89	
90	
91	
92	

(continuação)

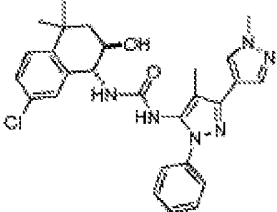
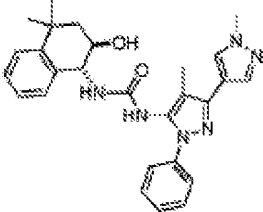
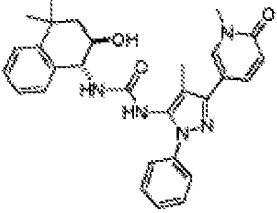
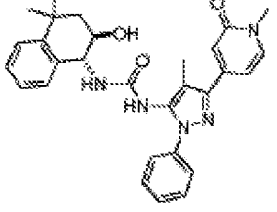
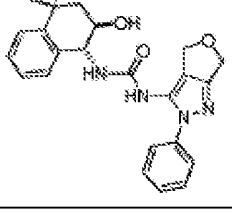
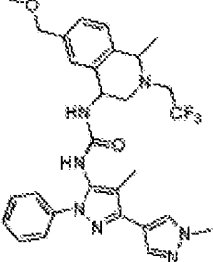
Ex. #	Estrutura
93	
94	
95	
96	
97	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
98	
99	
100	
101	
102	
103	



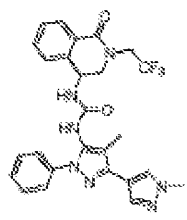
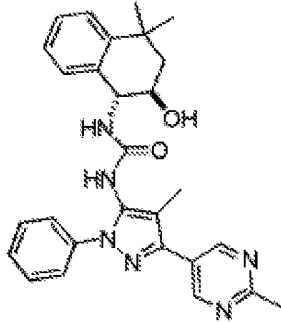
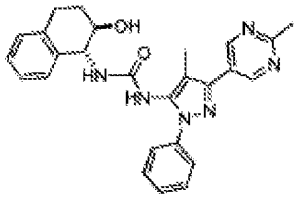
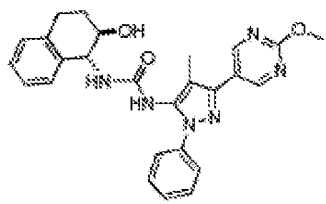
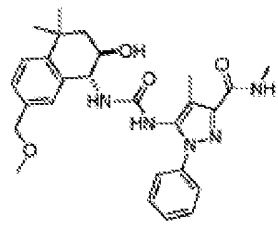
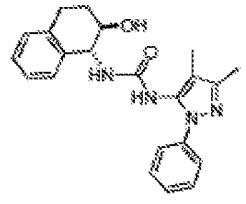
(continuação)

Ex. #	Estrutura
104	
105	
106	
107	
108	
109	

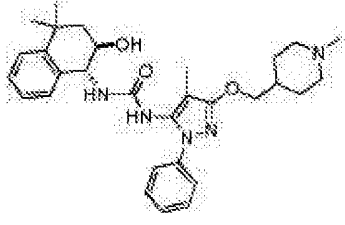
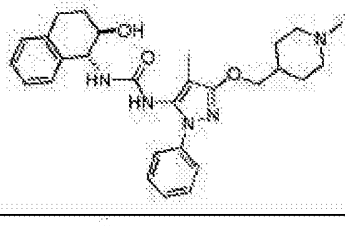
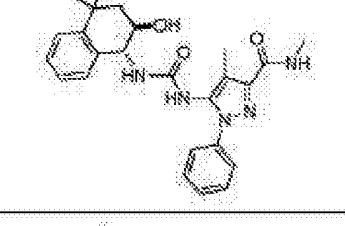
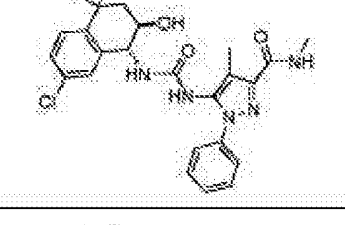
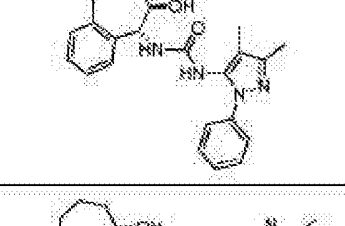
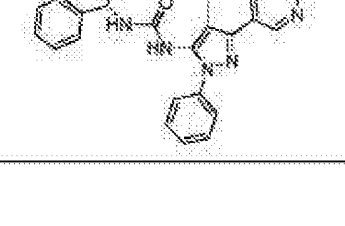
(continuação)

Ex. #	Estrutura
110	
111	
112	
113	
114	
115	

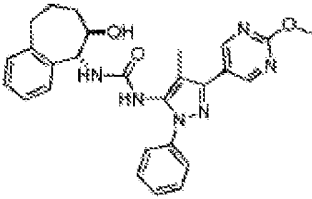
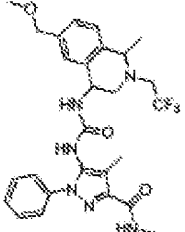
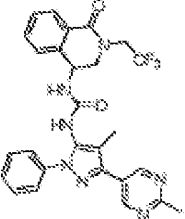
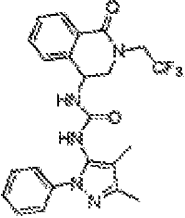
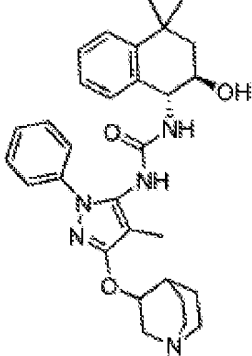
(continuação)

Ex. #	Estrutura
116	
117	
118	
119	
120	
121	

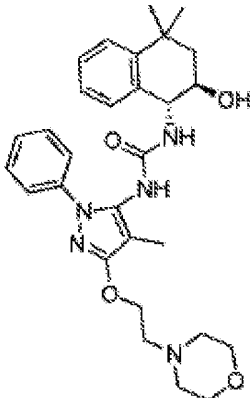
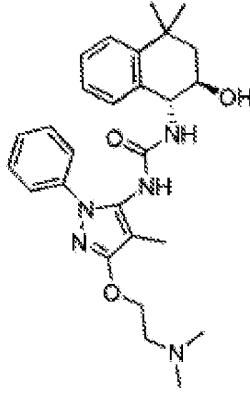
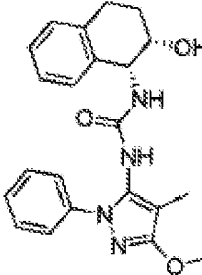
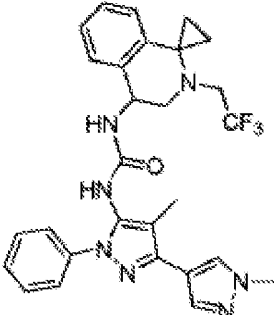
(continuação)

Ex. #	Estrutura
122	
123	
124	
125	
126	
127	

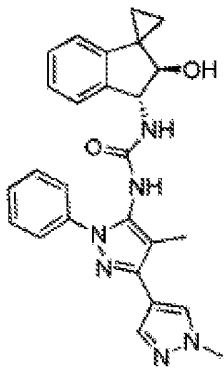
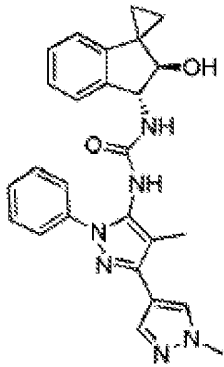
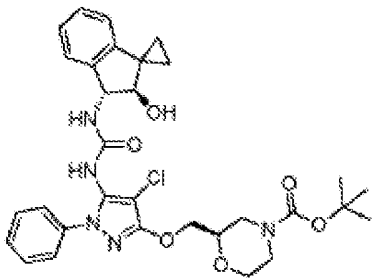
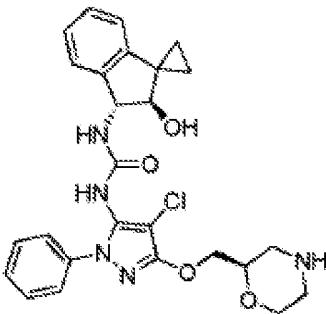
(continuação)

Ex. #	Estrutura
128	
129	
130	
131	
132	

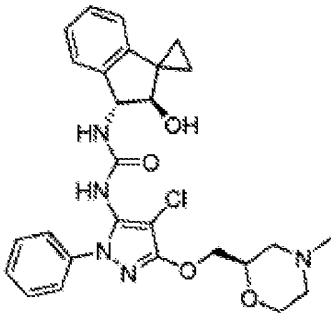
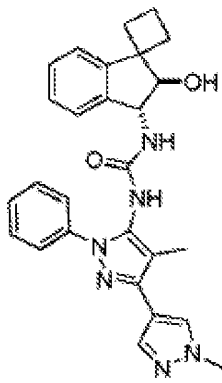
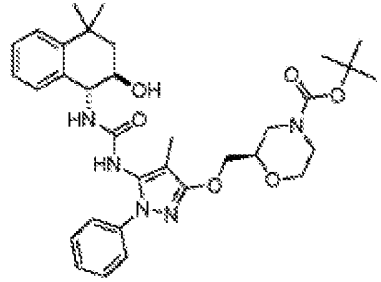
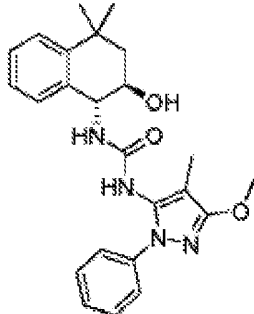
(continuação)

Ex. #	Estrutura
133	
134	
135	
136	

(continuação)

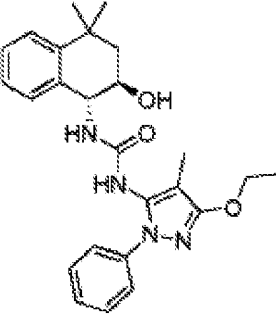
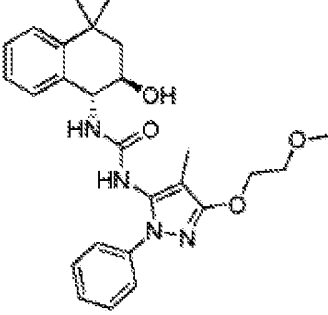
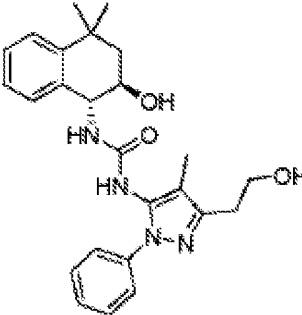
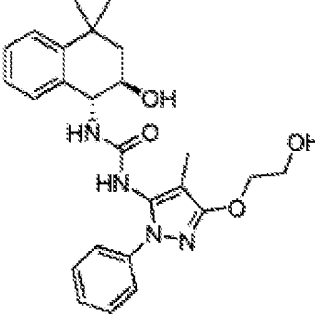
Ex. #	Estrutura
137	
138	
139	
140	

(continuação)

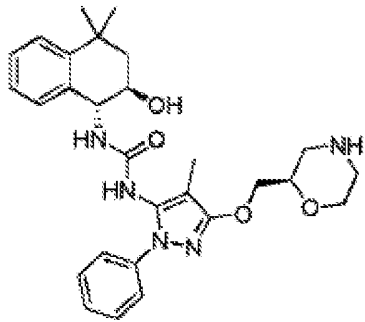
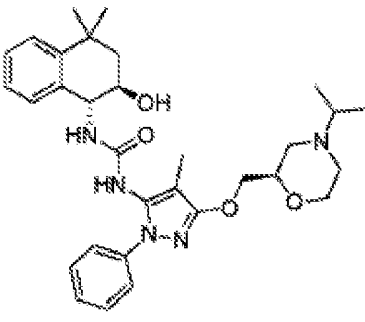
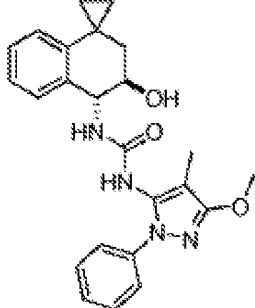
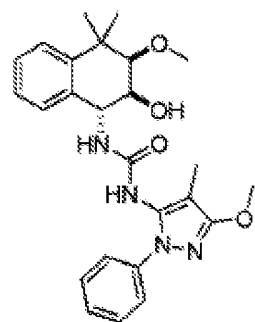
Ex. #	Estrutura
141	
142	
143	
144	



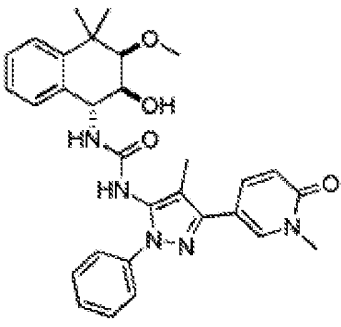
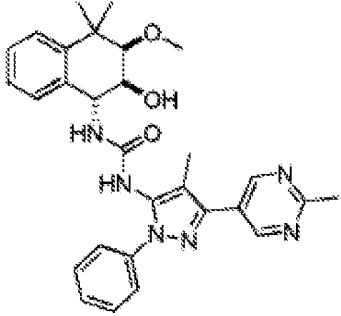
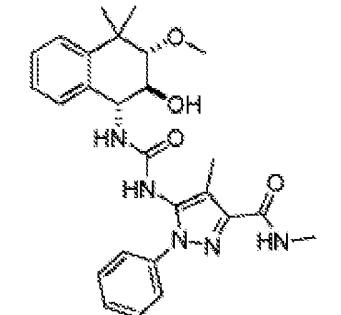
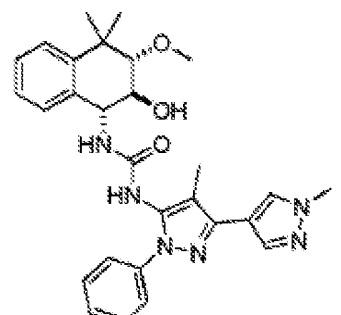
(continuação)

Ex. #	Estrutura
146	
147	
148	
149	

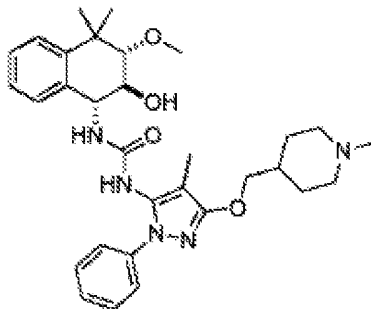
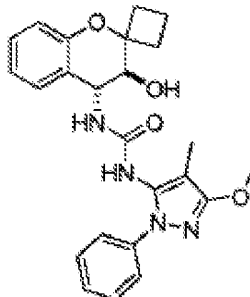
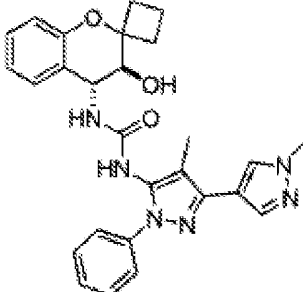
(continuação)

Ex. #	Estrutura
150	
151	
152	
153	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
154	
155	
156	
157	

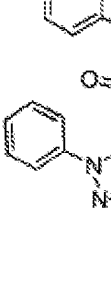
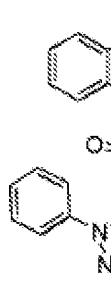
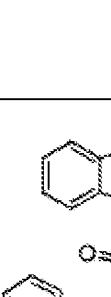
(continuação)

Ex. #	Estrutura
158	
159	
160	

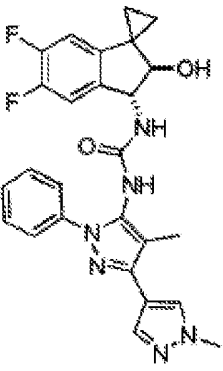
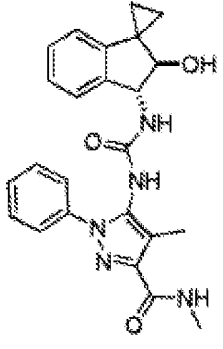
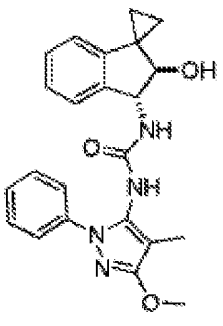
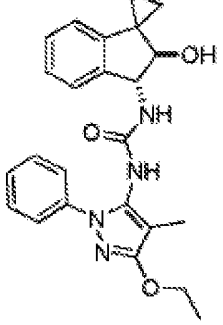
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

22.- Processo de acordo com a reivindicação 21,

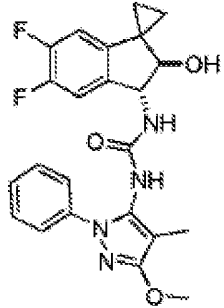
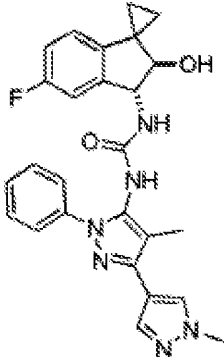
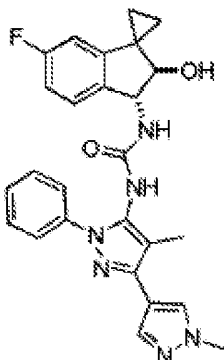
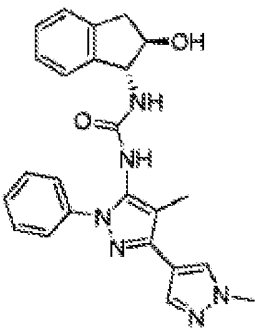
Ex. #	Estrutura
37	

Ex. #	Estrutura
55	
56	
57	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
58	
59	
60	
61	

(continuação)

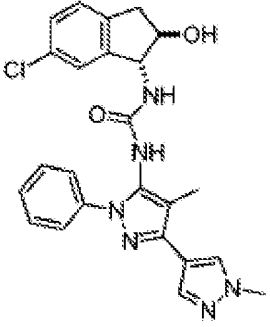
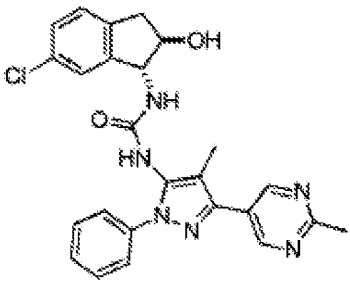
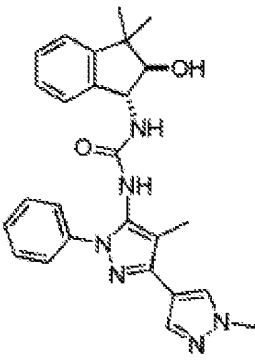
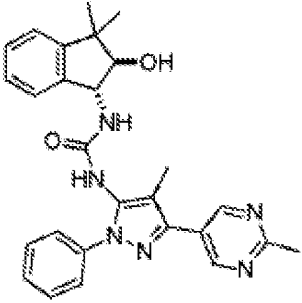
Ex. #	Estrutura
62	
63	
64	
65	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
66	 <chem>Cc1nc(Cc2nc(C)c(C)n2)nn1C(=O)N[C@@H](c3ccccc3)C(O)c4ccccc4</chem>
67	 <chem>CCOC1=CN=C(C=C1C2=CN(C)N(C2)C(=O)N[C@@H](c3ccccc3)C(O)c4ccccc4)C</chem>
68	 <chem>COC1=CN=C(C=C1C2=CN(C)N(C2)C(=O)N[C@@H](c3ccccc3)C(O)c4ccccc4)C</chem>
69	 <chem>O=C1C=NC(C)=CC1C2=CN(C)N(C2)C(=O)N[C@@H](c3ccccc3)C(O)c4ccccc4</chem>



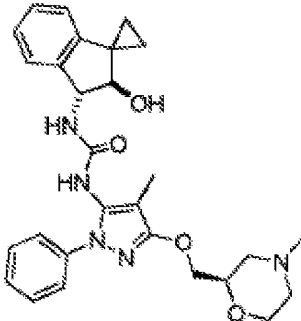
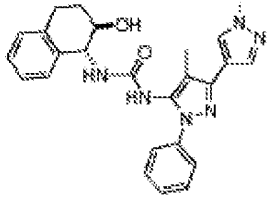
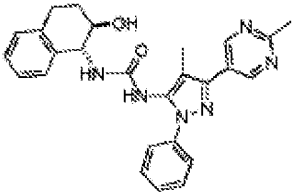
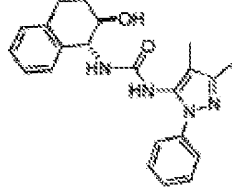
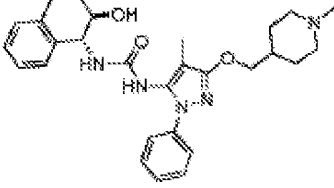
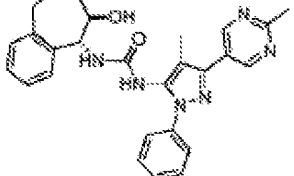
(continuação)

Ex. #	Estrutura
70	
71	
72	
73	

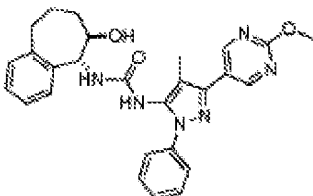
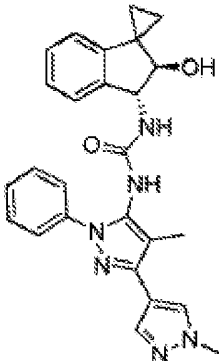
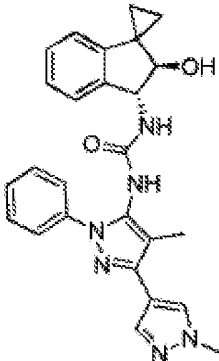
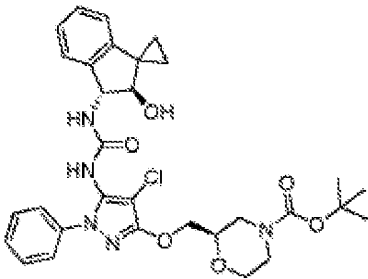
(continuação)

Ex. #	Estrutura
74	
75	
76	
77	

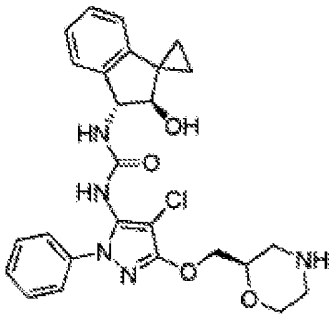
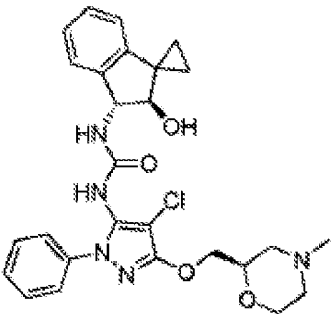
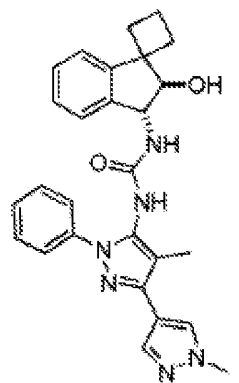
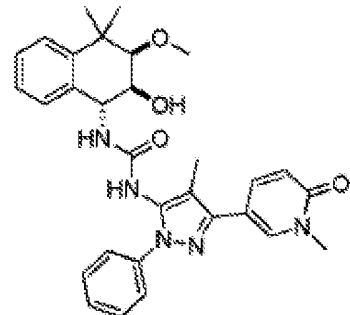
(continuação)

Ex. #	Estrutura
78	
101	
118	
121	
123	
127	

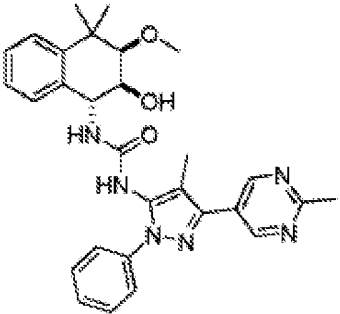
(continuação)

Ex. #	Estrutura
128	
137	
138	
139	

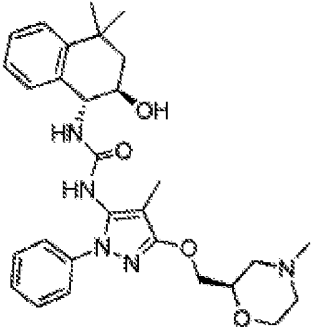
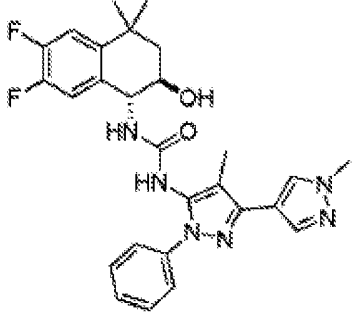
(continuação)

Ex. #	Estrutura
140	
141	
142	
154	

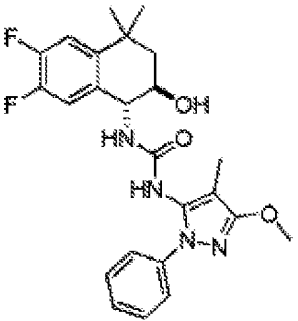
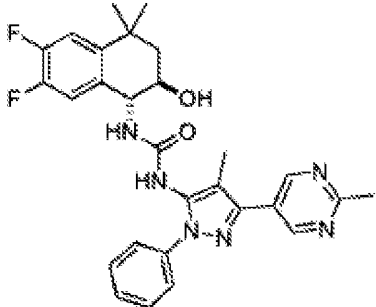
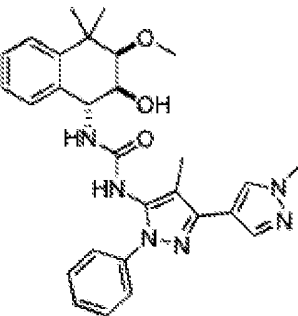
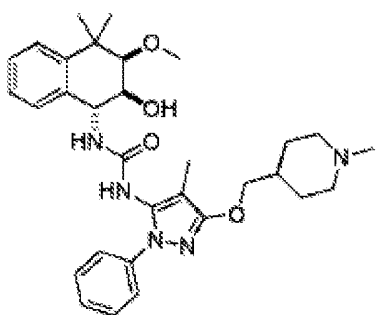
(continuação)

Ex. #	Estrutura
155	

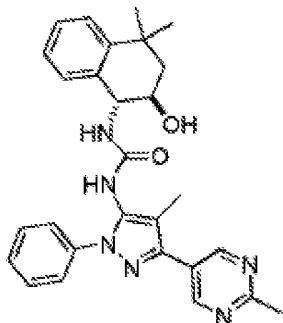
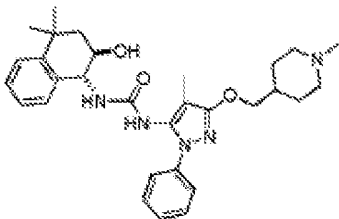
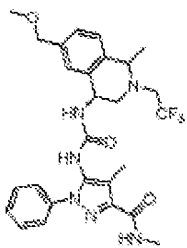
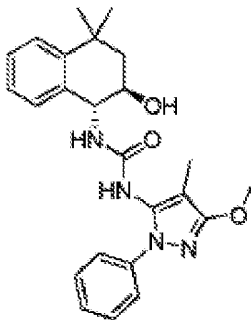
23. Composto da reivindicação 21, selecionado da:

Ex. #	Estrutura
74	
80	

(continuação)

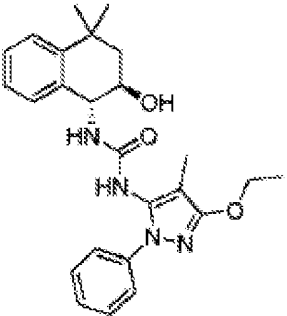
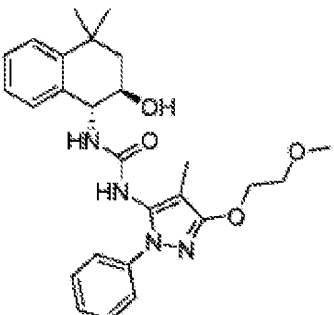
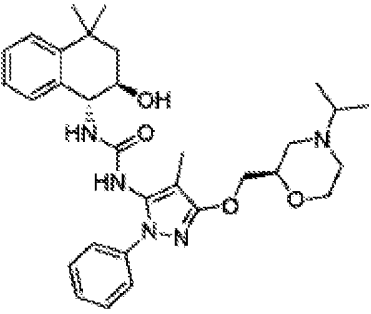
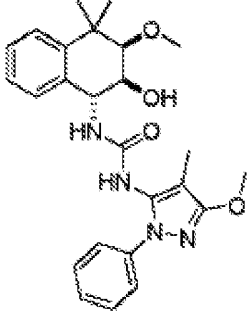
Ex. #	Estrutura
82	
84	
86	
87	

(continuação)

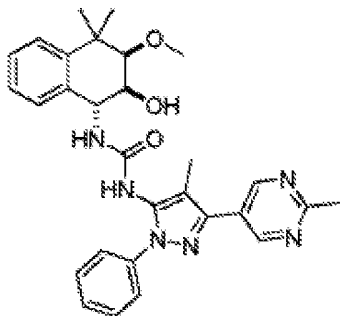
Ex. #	Estrutura
117	
122	
129	
144	



(continuação)

Ex. #	Estrutura
146	
147	
151	
153	

(continuação)

Ex. #	Estrutura
155	

24. Composição farmacêutica, que compreende um composto de Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

25. Composto de Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24, para utilização em terapia.

26. Composto de Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 24, para utilização no tratamento de dor, cancro, inflamação/doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas Doenças, certas doenças infecciosas, síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite e síndrome da dor pélvica.

27. Composto ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 26, para utilização no tratamento da dor.

28. Composto ou composição farmacêutica para utilização como definido na reivindicação 27, em que a dor é dor crónica.

29. Composto ou composição farmacêutica para utilização tal como definido na reivindicação 27, em que a dor é dor aguda.

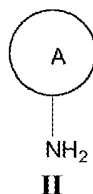
30. Composto ou composição farmacêutica para utilização tal como definido na reivindicação 27, em que a dor é dor inflamatória, dor neuropática, dor associada com cancro, dor associada a cirurgia ou dor associada a fratura óssea.

31. Composto ou composição farmacêutica para utilização tal como definido na reivindicação 26, em que o referido cancro é um cancro com uma desregulação de TrkA.

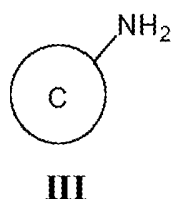
32. Composto de Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 23, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização na preparação de um medicamento para o tratamento de dor, cancro, inflamação/doenças inflamatórias, doenças neurodegenerativas, certas doenças infecciosas, Síndrome de Sjogren, endometriose, neuropatia periférica diabética, prostatite e síndrome da dor pélvica.

33. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, que compreende:

(a) para um composto de Fórmula I em que X é O, acoplando um composto correspondente tendo a fórmula II

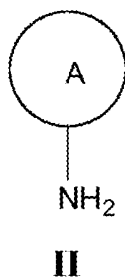


tendo o correspondente composto a formula III

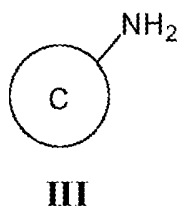


na presença de carbonildiimidazole ou trifosgênio e uma base;  
ou

(b) para um composto de Fórmula I em que X é S, acoplado um  
composto correspondente tendo a fórmula II

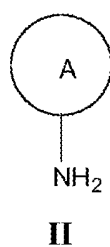


Com um compostoto correspondente com a fórmula III

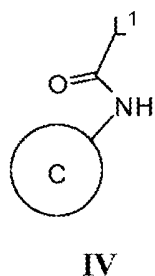


na presença de di (1H-imidazol-2-il) metanotiona e uma base;  
ou

(c) para um composto de Fórmula I em que X é O, acoplado um  
composto correspondente tendo a fórmula II

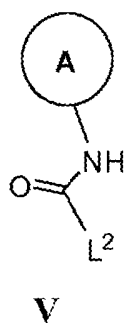


com um composto correspondente com a fórmula IV

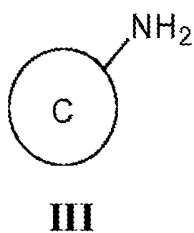


em que  $L^1$  é um grupo separável, na presença de uma base; ou

(d) para um composto de Fórmula I em que X é O, acoplando um composto correspondente tendo a fórmula V

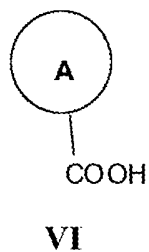


onde  $L^2$  é um grupo separável, com um composto correspondente que tem a fórmula III

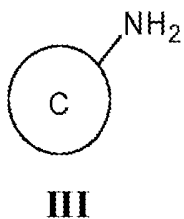


Na presença de uma base; ou

é para um composto de Fórmula I onde X é O, que qtiva o correspondente composto com a fórmula VI

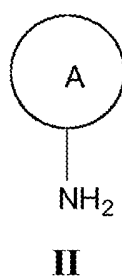


com azida de difenilfosforilo seguido por acoplamento do intermediário activado com um composto correspondente tendo a fórmula III

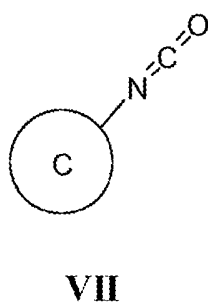


na presença uma base; ou

(f) para um composto da Fórmula onde X é O, acoplando um composto correspondente com a fórmula II



com um composto correspondente com a fórmula VII

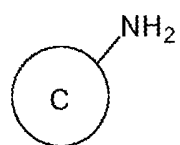


na presença de uma base; ou

(G) para um composto de Fórmula I em que X é O, acoplando um composto correspondente tendo a fórmula VIII



com um composto correspondente tendo a fórmula III



**III**

na presença de uma base; e  
opcionalmente remover grupos protectores e opcionalmente  
preparar um seu sal farmaceuticamente aceitável