



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016015236-0 B1

(22) Data do Depósito: 29/12/2014

(45) Data de Concessão: 14/11/2023

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USOS DE UM COMPOSTO E MÉTODO IN VITRO DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA PROTEÍNA QUINASE ERK

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/444; A61K 31/506; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 30/12/2013 US 61/922,042.

(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA INC.; GENENTECH, INC..

(72) Inventor(es): ADAM COOK; JOHN GAUDINO; INDRANI W. GUNAWARDANA; ERIK JAMES HICKEN; JAMES F. BLAKE; KEVIN W. HUNT; MICHAEL LYON; ANDREW T. METCALF; PETER J. MOHR; BRAD NEWHOUSE; LI REN; JACOB SCHWARZ; HUIFEN CHEN; LEWIS GAZZARD; JANE SCHMIDT; DAVID A. MORENO; STEVE DO.

(86) Pedido PCT: PCT US2014072555 de 29/12/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/103137 de 09/07/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/06/2016

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DE UM COMPOSTO, MÉTODOS DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE QUINASE DA PROTEÍNA ERK E MÉTODOS PARA TRATAR OU AVALIAR A GRAVIDADE DE UMA DOENÇA HIPERPROLIFERATIVA E DE UM DISTÚRBIO INFLAMATÓRIO. Compostos de Fórmula I ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo são fornecidos, que são úteis para o tratamento de doenças. Métodos de uso de compostos de Formula I ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para diagnóstico in vitro, in situ e in vivo, prevenção ou tratamento de tais doenças, ou condições patológicas associadas são divulgados.

**“COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USOS DE UM
COMPOSTO E MÉTODO IN VITRO DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA
PROTEÍNA QUINASE ERK”**

CAMPO DE INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a compostos que inibem a serina/treonina quinases e são úteis para o tratamento de doenças neoplásicas e hiperproliferativas por inibição das vias de transdução de sinal, as quais são comumente hiperativa ou sobre-expressas em tecido cancerígeno. Os presentes compostos são inibidores seletivos de ERK (quinase regulada por sinal extracelular). A presente invenção se refere ainda aos métodos para o tratamento de câncer ou doenças hiperproliferativas com os compostos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA TÉCNICA

[002] Os processos envolvidos no crescimento de tumores, progressão, e metástase são mediados por vias de sinalização que são ativadas em células cancerígenas. A via de ERK desempenha um papel central na regulação do crescimento de células de mamíferos por retransmitir sinais extracelulares do receptor tirosina quinase da superfície celular ligado ao ligante (“RTKs”), tais como a família ErbB, PDGF, FGF, VEGF e de tirosina quinase receptor. A ativação de uma RTK induz uma cascata de eventos de fosforilação que se inicia com a ativação de Ras. A ativação de Ras leva ao recrutamento e a ativação de Raf, uma serina treonina quinase. Raf ativada então fosforila e ativa MEK1/2, que então fosforila e ativa ERK1/2. Quando ativada, a ERK1/2 fosforila vários alvos a jusante envolvidos em uma grande quantidade de eventos celulares, incluindo alterações do citoesqueleto e ativação de transcrição. A via MAPK/ERK é uma das mais importantes para a proliferação celular, e parece que a via ERK/MAPK é frequentemente ativada em muitos tumores. Genes Ras, que estão a montante da ERK1/2, são mutados em diversos tipos de câncer,

incluindo colorretal, melanoma, tumores de mama e pancreáticos. A elevada atividade de Ras é acompanhada por atividade de ERK elevada em muitos tumores humanos. Além disso, as mutações de BRAF, uma serina treonina quinase da família Raf, estão associadas com o aumento da atividade de quinase. Mutações em BRAF foram identificadas em melanomas (60%), cânceres de tireoide (maiores do que 40%) e cânceres colorretais. Estas observações indicam que a via de sinalização de ERK1/2 é uma via atrativa para as terapias anticâncer em um amplo espectro de tumores humanos (M. Hohno and J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cycle Res. 2003 5:219).

[003] A via ERK também tem sido citada como um promissor alvo terapêutico para o tratamento da dor e inflamação (Ma, Weiya and Remi Quirion. "The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain." Expert Opin. Ther. Targets. 9(4) (2005): pp. 699-713, e Sommer, Claudia and Frank Birklein. "Resolvins and inflammatory pain." F1000 Medicine Reports. 3:19 (2011)).

[004] Publicações de Pedido de Patente Internacional WO 2012/118850, WO 2013/020062 e WO 2013/130976 revelam inibidores de ERK.

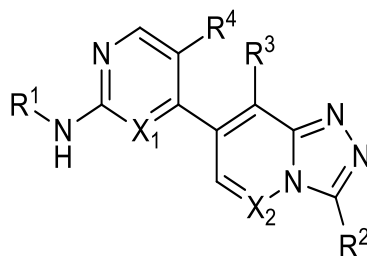
[005] Assim, os inibidores moleculares pequenos da atividade ERK (ou seja, atividade de ERK1 e/ou ERK2) seriam úteis para o tratamento de um amplo espectro de cânceres, como, por exemplo, melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama, e câncer ovariano, bem como tratamento para dor e inflamação, como artrite, dor lombar, doença intestinal inflamatória, e reumatismo. Tal contribuição é fornecida aqui.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] Há uma necessidade contínua de novos agentes terapêuticos que podem ser utilizados para câncer e condições hiperproliferativas. A via Raf/MEK/ERK é uma importante via de sinalização, que

é frequentemente sobre-expressa e/ou hiperativa em muitos tecidos cancerígenos. O projeto e desenvolvimento de novos compostos farmacêuticos é essencial.

[007] Mais especificamente, um aspecto proporciona compostos de Fórmula I:



I

ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X_1 , X_2 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos aqui.

[008] Outro aspecto fornece compostos de Fórmulas **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[009] Outro aspecto fornece um método para tratar um distúrbio hiperproliferativo pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo. O composto pode ser administrado sozinho ou coadministrado como pelo menos um outro composto anti-hiperproliferativo ou quimioterápico.

[010] Outro aspecto fornece método de inibição da atividade de proteína quinase ERK em uma célula compreendendo tratar a célula com um composto de acordo com a Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade eficaz para atenuar ou eliminar a atividade de ERK quinase.

[011] Outro aspecto fornece métodos para tratar ou prevenir uma

doença ou distúrbio modulado por ERK, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade do referido tratamento uma quantidade eficaz de composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Exemplos de tais doenças e distúrbios incluem, entre outras, distúrbios hiperproliferativos, como câncer.

[012] Outro aspecto fornece métodos para tratar ou prevenir câncer, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade do referido tratamento uma quantidade eficaz do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sozinho ou em combinação com um ou mais compostos adicionais tendo propriedades anticâncer.

[013] Outro aspecto fornece um método para tratar uma doença hiperproliferativa em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao mamífero.

[014] Outro aspecto fornece o uso de um composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença hiperproliferativa.

[015] Outro aspecto fornece um composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de doenças hiperproliferativas.

[016] Outro aspecto fornece uma composição farmacêutica compreendendo composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um

veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[017] Outro aspecto fornece intermediários para preparar compostos de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X. Certos compostos de Fórmulas podem ser utilizados como intermediários para outros compostos das Fórmulas.

[018] Outro aspecto inclui processos para a preparação, os métodos de separação, e métodos de purificação dos compostos aqui descritos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[019] Referência será feita agora em detalhe a certas modalidades, exemplos das quais são ilustrados nas estruturas e fórmulas anexas. Enquanto modalidades enumeradas serão descritas, deve entender-se que elas não se destinam a limitar a invenção a essas modalidades. Pelo contrário, a invenção destina-se a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes, que pode ser incluídas dentro do escopo da presente invenção tal como definido pelas reivindicações. Um especialista na técnica irá reconhecer muitos métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos, que podem ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não é modo algum limitada aos materiais métodos e descritos. No caso em que um ou mais dos materiais incorporados da literatura e semelhantes diferirem de contradizerem este pedido, incluindo, mas não limitado a, termos definidos, uso de termos, técnicas descritas, ou semelhantes, este pedido controla.

DEFINIÇÕES

[020] A frase “um” ou “uma” entidade, tal como aqui utilizada se refere a uma ou mais dessa entidade; por exemplo, um composto se refere a um ou mais compostos ou pelo menos um composto. Como tal, os termos “um” (ou “uma”), “uma ou mais”, e “pelo menos um” podem ser aqui utilizados indistintamente.

[021] A frase “tal como aqui definido” se refere à definição mais

ampla para cada grupo tal como previsto na Descrição Detalhada da Invenção ou a reivindicação mais ampla. Em todas as outras modalidades fornecidas abaixo, os substituintes que podem estar presentes em cada modalidade, e que não são explicitamente definidos, retêm a definição mais ampla fornecida na Descrição Detalhada da Invenção.

[022] Como usado nesta especificação, seja em uma frase de transição, ou no corpo da reivindicação, os termos “compreende(m)” e “compreendendo” devem ser interpretados como tendo um significado aberto. Isto é, os termos devem ser interpretados sinonimamente com as frases “tendo pelo menos” ou “incluindo pelo menos”. Quando utilizado no contexto de um processo, o termo “compreendendo” significa que o processo inclui, pelo menos, as etapas referidas, mas pode incluir etapas adicionais. Quando utilizado no contexto de um composto ou composição, o termo “compreendendo” significa que o composto ou composição inclui pelo menos as características ou componentes citados, mas pode também incluir características ou componentes adicionais. Além disso, as palavras “inclui”, “incluindo” e “inclui”, quando utilizadas nesta especificação e nas reivindicações que se seguem destinam-se a especificar a presença de aspectos estabelecidos, números inteiros, componentes, ou etapas, mas não excluem a presença ou adição de uma ou mais outras características, números inteiros, componentes, etapas, ou grupos dos mesmos.

[023] O termo “independentemente” é utilizado aqui para indicar que uma variável é aplicada em qualquer exemplo sem levar em conta a presença ou ausência de uma variável tendo essa mesma ou uma definição diferente dentro do mesmo composto. Assim, em um composto em que R” aparece duas vezes e é definido como “independentemente carbono ou nitrogênio”, ambos os R”s podem ser carbono, ambos os R”s podem ser nitrogênio, ou um dos R” pode ser carbono e o outro nitrogênio.

[024] Quando qualquer variável (por exemplo, R^1 , R^{4a} , Ar, X_1 ou Het) ocorre mais do que uma vez em qualquer fração ou fórmula que descreve e descrevendo os compostos utilizados ou reivindicados na presente invenção, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais compostos resultarem em compostos estáveis.

[025] O termo “opcional” ou “opcionalmente” tal como é aqui utilizado, significa que um acontecimento ou circunstância descrito subsequentemente pode, mas não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que isso não acontece. Por exemplo, “opcionalmente substituído” significa que a fração opcionalmente substituída pode incorporar um hidrogênio ou um substituinte.

[026] O termo “cerca de” é aqui utilizado para significar aproximadamente, na região de, aproximadamente, ou em torno. Quando o termo “cerca de” é usado em conjunto com um intervalo numérico, este modifica esse intervalo estendendo os limites acima e abaixo dos valores numéricos estabelecidos. Em geral, o termo “cerca de” é aqui utilizado para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor estabelecido por uma variação de 20%.

[027] Tal como aqui utilizado, a menção de um intervalo numérico para uma variável pretende transmitir que a invenção pode ser praticada com a variável igual a qualquer um dos valores dentro desse intervalo. Assim, para uma variável que é inerentemente discreta, a variável pode ser igual a qualquer valor inteiro do intervalo numérico, incluindo os pontos finais do intervalo. Da mesma forma, para uma variável que é inerentemente contínua, a variável pode ser igual a qualquer valor real do intervalo numérico, incluindo os pontos finais do intervalo. Como um exemplo, uma variável que é descrita como tendo valores entre 0 e 2, pode ser 0, 1 ou 2 para variáveis que são inerentemente discretas,

e pode ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, ou qualquer outro valor real para as variáveis que são inerentemente contínuas.

[028] Certos compostos de Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X** podem exibir tautômeroismo. Compostos tautoméricos podem existir como duas ou mais espécies interconvertíveis. Tautômeros prototrópicos resultam da migração de um átomo de hidrogênio ligado covalentemente entre dois átomos. Tautômeros geralmente existem em equilíbrio e as tentativas para isolar um tautômeros individual normalmente produzem uma mistura cujas propriedades químicas e físicas são consistentes com uma mistura de compostos. A posição do equilíbrio é dependente das características químicas dentro da molécula. Por exemplo, em muitos aldeídos alifáticos e cetonas, tais como acetaldeído, a forma ceto predomina; enquanto em fenóis, a forma enol predomina. Tautômeros prototrópicos comuns incluem tautômeros ceto/enol ($\text{-C(=O)-CH}_2\text{-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($\text{-C(=O)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=N-}$) e amidina ($\text{-C(=NR)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-NHR)=N-}$). Os dois últimos são particularmente comuns nos anéis heteroaril e heterocíclico, e a presente invenção abrange todas as formas tautoméricas dos compostos.

[029] Será apreciado pelos especialistas na técnica que alguns dos compostos de Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X** podem conter um ou mais centros quirais e, por conseguinte, existem em duas ou mais formas estereoisoméricas. Os racematos destes isômeros, os isômeros individuais e as misturas enriquecidas em um enantiômero, assim como os diastereoisômeros quando existem dois centros quirais, e as misturas parcialmente enriquecidas com diastereoisômeros específicos estão dentro do escopo da presente invenção. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros individuais (por exemplo, enantiômeros), misturas racêmicas ou misturas parcialmente resolvidas dos compostos de Fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** ou **X** e, quando apropriado, as suas formas tautoméricas individuais.

[030] Os compostos de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X podem conter um centro básico adequado e sais de adição de ácido são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Exemplos de sais de ácidos inorgânicos incluem o cloridrato, bromidrato, iodidrato, cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, nitrato, fosfato, e hidrogenofosfato. Exemplos de sais de ácidos orgânicos incluem sais de acetato, fumarato, pamoato, aspartato, besilato, carbonato, bicarbonato, camsilato, D e L-lactato, D e L-tartarato, esilato, mesilato, malonato, orotato, gluceptato, metilsulfato, estearato, glucuronato, 2-napsilato, tosilato, hibenzato, nicotinato, isocaproato, malato, maleato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, esilato, e pamoato. Para uma revisão sobre sais adequados, ver Berge, Stephen M., *et al.* "Pharmaceutical salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, N.º 1 (1977): 1-19, e Paulekuhn, G. Steffen, *et al.* "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database." J. Med. Chem. Vol. 50, N.º 26 (2007): 6665-6672.

[031] Termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o significado normalmente entendido por um especialista na técnica à qual pertence a presente invenção, a menos que definido de outro modo. Referência é feita aqui a várias metodologias e materiais conhecidos dos especialistas na técnica. Um padrão de trabalho de referência estabelecendo os princípios gerais de farmacologia incluem Hardman, Joel Griffith, *et al.* Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2001. Os materiais de partida e reagentes utilizados na preparação destes compostos, geralmente estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais, tais como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), ou são preparados por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica seguindo procedimentos apresentados em referências. Os materiais, reagentes e semelhantes aos quais referências são feitas na descrição seguinte e exemplos podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, a menos que indicado de outra maneira.

Procedimentos sintéticos gerais foram descritos em tratados, como Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (também disponível através do site Wiley InterScience®); LaRock, Richard C., Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. New York: Wiley-VCH, 1999; B. Trost and I. Fleming, eds. Comprehensive Organic Synthesis. v. 1-9, Oxford: Pergamon 1991; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Oxford: Pergamon 1984; A. R. Katritzky and C. W. Rees, eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Oxford: Pergamon 1996; and Paquette, Leo A., ed. Organic Reactions. v. 1-40, New York: Wiley & Sons, 1991; e será familiar para os especialistas na técnica.

[032] As definições descritas aqui podem ser acrescentadas às combinações quimicamente relevantes, como “heteroalquilaril,” “haloalquilheteroaril,” “arilalquilheterociclíl,” “alquilcarbonil,” “alcoxialquil,” e semelhantes. Quando o termo “alquil” é usado como um sufixo após outro termo, como em “fenilalquil,” ou “hidroxialquil,” este pretende se referir a um grupo alquil, como definido acima, sendo substituído por pelo menos um substituinte selecionado de outro grupo nomeado especificamente. Assim, por exemplo, “fenilalquil” se refere a um grupo alquil tendo pelo menos um substituinte fenil, e assim inclui benzil e feniletil. Um “alquilaminoalquil” é um grupo alquil tendo pelo menos um substituinte alquilamino. “Hidroxialquil” inclui 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidroxibutil, 2,3-dihidroxibutil, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropil, e assim por diante. Por conseguinte, como usado aqui, o termo “hidroxialquil” é usado para definir um subconjunto de grupos heteroalquil definido abaixo. O termo -(ar)alquil se refere a um alquil não substituído ou um grupo aralquil. O termo (hetero)aril ou (het)aril se refere a uma fração que é um grupo aril ou heteroaril.

[033] O termo "C₁-C₄ aciloxi-C₁-C₂ alquil" como usado aqui denota

um grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-3}\text{H}$. O termo "C₁-C₄ aciloxi" como usado aqui denota o radical $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, em que R contém 1 a 4 átomos de carbono (por exemplo, C₁ é formil).

[034] O termo "alquil" inclui radicais de cadeia linear ou ramificada de átomos de carbono. Algumas frações alquil foram abreviadas, por exemplo, metil ("Me"), etil ("Et"), propil ("Pr") e butil ("Bu"), e outras abreviações são usadas para designar isômeros específicos de compostos, por exemplo, 1-propil ou n-propil ("n-Pr"), 2-propil ou isopropil ("i-Pr"), 1-butil ou n-butil ("n-Bu"), 2-metil-1-propil ou isobutil ("i-Bu"), 1-metilpropil ou s-butil ("s-Bu"), 1,1-dimetiletil ou t-butil ("t-Bu") e semelhantes. As abreviações são algumas vezes usadas em conjunto com abreviações elementares e estruturas químicas, por exemplo, metanol ("MeOH") ou etanol ("EtOH").

[035] Abreviações adicionais usadas ao longo deste pedido podem incluir, por exemplo, benzil ("Bn"), fenil ("Ph") e acetato ("Ac").

[036] Os termos "alquenil" e "alquinil" também incluem radicais de cadeia linear ou ramificada de átomos de carbono.

[037] O termo "haloalquil" como usado aqui denota um grupo alquil de cadeia não ramificada ou ramificada como definido acima, em que 1, 2, 3 ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um halogênio. Exemplos são 1-fluorometil, 1-clorometil, 1-bromometil, 1-iodometil, difluorometil, trifluorometil, triclorometil, 1-fluoroetil, 1-cloroetil, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2,2-dicloroetil, 3-bromopropil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-3-fluoropropil e 1,1,2,2,2-pentafluoroetil (perfluoroetil).

[038] O termo "heteroalquil" como usado aqui significa um radical alquil como definido aqui, em que um ou dois átomos de hidrogênio foram substituídos por um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em $-\text{OR}^\alpha$ e $-\text{NR}^\beta\text{R}^\gamma$, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical heteroalquil é através de um átomo de carbono. R^α é hidrogênio ou alquil

e R^{β} e R^{γ} são independentemente de cada outro hidrogênio, acil, alquil, ou R^{β} e R^{γ} junto com o nitrogênio ao qual estão ligados formam uma amina cíclica. As frações hidroxialquil, alcoxialquil, aminoalquil, alquilaminoalquil e dialquilaminoalquil são subgêneros incluídos pelo termo “heteroalquil”. Exemplos representativos incluem, entre outros, 2-hidroxietil, 3-hidroxipropil, 2-hidroxi-1-hidroximetiletil, 2,3-dihidroxipropil, 1-hidroximetiletil, 3-hidroxibutil, 2,3-dihidroxibutil, 2-hidroxi-1-metilpropil, 2-aminoetil, 3-metilaminopropil e semelhantes.

[039] O termo “heteroaril” inclui anéis aromáticos monocíclicos de cinco a seis membros e bicíclicos de nove a dez membros contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, contanto que o anel não contenha dois átomos O ou S adjacentes. Em certos casos, estes termos podem ser especificamente ainda limitados, como, heteroaril de cinco a seis membros, em que o heteroaril contém um ou dois heteroátomos de nitrogênio. Como bem conhecido aos especialistas na técnica, anéis heteroaril têm menos caráter aromático do que suas contrapartes de all-carbono. Assim, para a finalidade da invenção, um grupo heteroaril precisa apenas ter algum grau de caráter aromático.

[040] Grupos heteroaril podem incluir, por exemplo, pirrolil, tiofenil (tienil), furanil (fural), imidazolil, pirazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, triazolil, tiadiazolil, oxadiazolil, tetrazolil, tiatriazolil, oxatriazolil, piridinil (piridil), pirimidil, pirazinil, piridazinil, tiazinil, oxazinil, triazinil, tiadiazinil, oxadiazinil, ditiazinil, dioxazinil, oxatiazinil, tetrazinil, tiatriazinil, oxatriazinil, ditiadiazinil, imidazolinil, benzofuranil, benzotiofenil, indolil, benzimidazolil, indazolil, benzotriazolil, pirrolopiridinil, imidazopiridinil, pirazolopiridina, isoindolil, indazolil, purinil, indolinil, pirrolopiridazinil, imidazopirimidinil, quinolinil, isoquinolinil, cinnolinil, quinazolinil, quinoxalinil, ftalazinil, naptiridinil, piridopirimidinil, piridopirazinil, pirimidopirimidinil e piraziniopirazinil.

[041] Os termos “heterociclo”, “heterocíclico” e “heterociclil” incluem anéis monocíclico saturados ou parcialmente insaturados de três a sete membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂, contanto que o anel não contenha dois átomos O ou S adjacentes. Em certos casos, estes termos podem ser especificamente ainda limitados, como, “heterociclil de cinco a seis membros” apenas incluindo anéis de cinco e seis membros. Grupos heterocíclico bicíclicos incluem anéis bicíclicos saturados ou parcialmente insaturados de cinco a quatorze membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂. Em certos casos, estes termos podem ser especificamente ainda limitados, como, “heterociclil de sete a dez membros” apenas incluindo anéis bicíclico de sete a dez membros. Em certas modalidades, grupos heterocíclicos bicíclicos são anéis saturados ou parcialmente insaturados de nove a dez membros contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio, enxofre, S(=O) e S(=O)₂, contanto que o anel não contém dois átomos O ou S adjacentes.

[042] Grupos heterocíclicos podem incluir, por exemplo, oxiranil, tianil, aziridinil, oxetanil, tianil, azetidinil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidrotiofenil, pirrolidinil, tetra-hidropiranil, tetra-hidrotiopiranil, piperidinil, dioxanil, oxatianil, morfolinil (morfolino), ditianil, piperazinil, azatianil, oxepanil, tiepanil, azepanil, dioxepanil, oxatiepanil, oxaazepanil, ditiepanil, tieazepanil, diazepanil, dihidrofuranil, dihidropiranil, piranil e tetra-hidropiridinil. Outros exemplos de sistemas em anel de 5 e 6 membros discutidos acima podem ser encontrados em Patente US 4.278.793.

[043] Os termos “hidroxialquil” e “alcoxialquil” como usado aqui denotam radical alquil como aqui definido, em que um a três átomos de hidrogênio em diferentes átomos de carbono é/são substituídos por grupos

hidroxil ou alcoxi respectivamente. Uma fração C₁-C₃ alcoxi-C₁-C₆ alquil se refere a um C₁-C₆ alquil substituinte em que um a três átomos de hidrogênio são substituídos por um C₁-C₃ alcoxi e o ponto de ligação do alcoxi é o átomo de oxigênio.

[044] Uma ligação desenhada no sistema de anel (em oposição ao ligado a um vértice distinto) indica que a ligação pode ser ligada a qualquer um dos átomos do anel adequados.

[045] Os métodos da presente invenção abrangem métodos de tratamento, prevenção e/ou gestão de vários tipos de câncer e doenças e distúrbios associadas com, ou caracterizados por, angiogênese indesejada. Como aqui utilizado, a menos que especificado de outro modo utilizado, o termo “tratamento” ou “tratar” se refere à administração de um composto da invenção ou de outro agente ativo adicional após o início dos sintomas da doença ou distúrbio em particular. Os termos “tratar” ou “tratamento” também se referem a medidas terapêuticas ou paliativas. Resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, mas não estão limitados a, alívio de sintomas, diminuição da extensão da doença, estabilização (ou seja, não piora) do estado da doença, atraso ou retardamento da progressão da doença, melhoria ou paliação do estado da doença, e remissão (parcial ou total), se detectáveis ou indetectáveis. “Tratamento” também pode significar prolongar a sobrevivência, em comparação com a sobrevivência esperada se não receber o tratamento. Aqueles que necessitam de tratamento incluem aqueles já com a doença ou distúrbio, assim como aqueles propensos a ter o distúrbio ou condição. Como aqui utilizado, a menos que especificado de outro modo, o termo “prevenção” se refere à administração antes do aparecimento dos sintomas, particularmente para pacientes em risco de câncer, e outras doenças e distúrbios associados com, ou caracterizados por, angiogênese indesejada. O termo “prevenção” inclui a inibição de um sintoma da doença ou distúrbio em particular. Os pacientes com

história familiar de câncer e doenças e distúrbios associados, ou caracterizados por angiogênese indesejada são candidatos preferidos para os regimes de prevenção. Tal como aqui utilizado e a menos que indicado de outra forma, o termo “gestão” abrange a prevenção da recorrência da doença ou distúrbio particular em um paciente que sofreu a partir deste, e/ou prolongar o tempo em que um paciente que sofria de doença ou distúrbio permanece em remissão.

[046] As frases “quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade eficaz” significam uma quantidade de um composto aqui descrito que, quando administrado a um mamífero em necessidade de tal tratamento, suficiente para (i) tratar ou prevenir a doença, condição, ou distúrbio particular, (ii) atenuar, melhorar, ou eliminar um ou mais sintomas da doença, condição, ou distúrbio em particular, ou (iii) prevenir ou retardar o aparecimento de um ou mais sintomas da doença, condição, ou transtorno em particular aqui descrito. A quantidade de um composto que irá corresponder a uma tal quantidade vai variar dependendo de fatores como o composto particular, estado de doença e a sua gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do mamífero com necessidade de tratamento, mas pode, no entanto, ser rotineiramente determinada por um especialista na técnica.

[047] Os termos “câncer” e “cancerígeno” se referem ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular anormal ou desregulado. Um “tumor” compreende uma ou mais células cancerígenas. Exemplos de câncer incluem, mas não estão limitados a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia ou malignidades linfoides. Exemplos mais particulares de tais cânceres incluem câncer de célula escamosa (por exemplo, câncer epitelial de célula escamosa), câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de célula pequena, câncer de pulmão de célula não pequena (“NSCLC”), adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão, câncer do peritônio, câncer hepatocelular, câncer gástrico ou de

estômago incluindo câncer gastrointestinal, câncer pancreático, glioblastoma, cervical câncer, câncer ovariano, câncer hepático, câncer de bexiga, hepatoma, câncer de mama, câncer de cólon, câncer retal, câncer colorretal, carcinoma endometrial ou uterino, carcinoma de glândula salivar, câncer de rim ou renal, câncer de próstata, câncer de vulva, câncer de tireoide, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peniano, câncer de pele, incluindo melanoma, bem como câncer de cabeça e pescoço.

[048] Um “agente quimioterápico” é um composto químico útil no tratamento de câncer. Exemplos de agentes quimioterápicos incluem erlotinibe (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitibe (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinibe mesilato (GLEEVEC®, Novartis), finasunato (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatina (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-fluorouracila), leucovorin, Rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinibe (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer Labs), gefitinibe (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, agentes alquilantes como tiotepa e CYTOXAN® ciclosfosfamida; alquil sulfonatos como busulfan, improsulfan e piposulfan; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa, e uredopa; etileniminas e metilamelaminas incluindo altretamina, trietilenemelamina, trietilenefosforamida, trietilenetiofosforamida e trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina e bulatacinona); a camptotecina (incluindo o análogo sintético topotecano); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluindo seus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina e bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 e criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluindo os análogos sintéticos, KW-2189 e CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; a sarcodictina; espongistatina; mostardas nitrogenadas como clorambucila, clomafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, mecloretamina óxido

cloridrato, melflan, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostatda de uracila; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, e ranimustina; antibióticos como os antibióticos enediina (por exemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina γ 1I e caliqueamicina ω 1I (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* **1994** 33:183-186); dinemicina, incluindo dinemicina dynemicin A; bisfosfonatos, como clodronato; uma esperamicina; bem como neocarzinostatina cromóforo e cromoproteínas relacionadas ao cromóforos do antibiótico enediina), aclacinomisin, actinomicina, authramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilin, cromomicinais, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMICINA® (doxorubicina), morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicin e deoxidoxorubicin), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabólitos como metotrexato e 5-fluorouracila (5-FU); análogos de ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; erogênicos como calusterona, dromostanolona propionato, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenais como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; repositor de ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glicosídeo; ácido aminolevulínico; eniluracil; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; eliptiní acetato; uma epotilona; etoglucid; nitrato de gálio; hidroxureia; lentinan; lonidainina; maitansinóides como maitansina e ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona;

mopidamno; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complexo polissacarídeo PSK® (JHS Natural Products, Eugeno, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermânio; ácido tenuazonico; triaziquona; 2,2',2''-triclortrietilamina; tricotecenos (especialmente T-2 toxina, verracurina A, roridina A e anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosídeo (“Ara-C”); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por exemplo, TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (isento de Cremophor), formulações de nanopartículas modificadas com albumina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), e TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); cloranmbucila; GEMZAR® (gemcitabina); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platina como cisplatina e carboplatina; vinblastina; etoposídeo (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® (vinorelbina); novantrona; teniposídeo; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®); ibandronato; CPT-11; inibidor de topoisomerase RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides como ácido retinoico; e sais, ácidos e derivados farmacologicamente aceitáveis de qualquer um dos acima.

[049] Também incluídos na definição de “agente quimioterápico” estão: (i) agentes anti-hormonais que atuam para regular ou inibir a ação de hormônio em tumores como anti-estrogênicos e moduladores do receptor de estrogênio seletivo (SERMs), incluindo , por exemplo, tamoxifeno (incluindo NOLVADEX®; tamoxifeno citrato), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, e FARESTON® (toremifina citrato); (ii) inibidores de aromatase que inibem a enzima aromatase, que regula a produção de estrogênio nas glândulas adrenais, como, por exemplo, 4(5)-imidazóis, aminoglutetimida, MEGASE® (megestrol acetato), AROMASIN®

(exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), e ARIMIDAX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) anti-androgênios como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, e goserelina; bem como troxacitabina (um análogo de nucleosídeo citosina 1,3-dioxolano); (iv) inibidores de proteína quinase; (v) inibidores de lipídeo quinase; (vi) oligonucleotídeos antissenso, particularmente aqueles que inibem a expressão dos genes nas vias de sinalização envolvidas na proliferação anormal de células, como, por exemplo, PKC-alfa, Raf e H-Ras; (vii) ribozimas como inibidores da expressão de VEGF (por exemplo, ANGIOZYME®) e inibidores da expressão de HER2; (viii) vacinas como vacinas de terapia gênica, por exemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, e VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; um inibidor da topoisomerase 1 como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes anti-angiogênicos como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); e (x) sais, ácidos e derivados farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos acima.

[050] A frase “farmaceuticamente aceitável” indica que a substância ou a composição é compatível quimicamente e/ou toxicologicamente, com os outros ingredientes que compreendem uma formulação e/ou em que o mamífero está tratado com a mesma.

[051] A frase “sal farmaceuticamente aceitável”, tal como aqui utilizada, se refere a sais orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis de um composto aqui descrito.

[052] Os compostos aqui descritos também incluem outros sais de tais compostos que não são necessariamente sais farmaceuticamente aceitáveis, e que podem ser úteis como intermediários para a preparação e/ou purificação de compostos aqui descritos e/ou para a separação de enantiômeros de compostos aqui descritos.

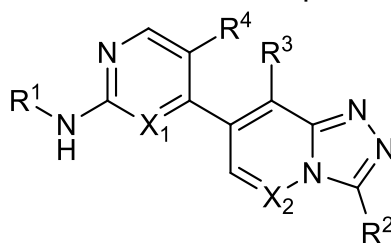
[053] O termo “mamífero” significa um animal de sangue quente que tem ou está em risco de desenvolver uma doença aqui descrita e inclui, mas

não é limitada a, cobaias, cães, gatos, ratos, camundongos, hamsters, e primatas, incluindo seres humanos.

COMPOSTOS ERK

[054] São aqui proporcionados compostos, e suas formulações farmacêuticas, que são potencialmente úteis no tratamento de doenças, condições e/ou doenças moduladas por ERK.

[055] Uma modalidade fornece compostos de Fórmula I:



I

ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X₁ é selecionado de CH e N;

X₂ é selecionado de CH e N;

R¹ é selecionado de C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-C₁₂ alquinil, C₃-C₇ cicloalquil, fenil, um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros, um heteroaril de 5 a 6 membros, C₅-C₁₄ bicíclico cicloalquil, naftil, um heterociclo bicíclico de 5 a 14 membros saturado ou parcialmente insaturado, e um heteroaril bicíclico de 9 a 10 membros, em que o alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, fenil, heterociclil, heteroaril e naftil são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, NR^bR^c, oxo, óxido, CN, C₃-C₆ cicloalquil, ciclopropilmetil, um heterociclo de 3 a 7 membros, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₃ hidroxialquil, C₁-C₄ aciloxi-C₁-C₂ alquil, fenil e C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de oxo e OR^d;

R² é selecionado de hidrogênio, C₁-C₁₂ alquil, C₂-C₁₂ alquenil, C₂-

C₁₂ alquil, OR^g, C₃-C₇ cicloalquil, fenil, um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros, um heteroaril de 5 a 6 membros, C₅-C₁₄ bicíclico cicloalquil, naftil, a heterociclil de 5 a 14 membros bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, e um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros, em que o alquil, alquenil, alquil, cicloalquils, fenil, heterociclil, heteroaril e naftil podem ser opcionalmente substituídos por um a oito grupos selecionados de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j; (e) SR^k; (f) S(O)R^k; (g) S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de halogênio; OH; CN; oxo; ciclopropil; C₁-C₃ alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; (j) C₁-C₆ alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH (k) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a três grupos R^p; (l) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^q; (m) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (n) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^s; (o) C₇-C₁₀ cicloalquil bicíclico opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (p) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil bicíclico pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (q) um heteroaril bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril bicíclico é substituído por um a três grupos selecionados de

halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; e (r) adamantanil

R³ é selecionado de hidrogênio e halogênio;

R⁴ é selecionado de hidrogênio e halogênio;

cada R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₆ alquil;

cada Rⁱ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN metil e metoxi;

cada R^k é independentemente selecionado de C₁-C₄ alquil, C₅ cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^m e Rⁿ são independentemente selecionados de hidrogênio, C₁-C₂ alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído por oxo ou fenil substituído por halogênio, e em que o fenil pode ser substituído por halogênio;

cada R^p é independentemente selecionado de halogênio, OR^t, ciclopropil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u, SR^u, C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por halogênio, C₁-C₃ alcoxi e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^w, C₁-C₃ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil, em que o alquil, cicloalquil, fenil e benzil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e metil;

cada R^t é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^u é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₄

alquil opcionalmente substituído por halogênio; e

cada R^w é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio.

[056] Uma modalidade fornece compostos de Fórmula I ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

X_1 é selecionado de CH e N;

X_2 é selecionado de CH e N;

R^1 é selecionado de (a) C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e um heterociclo de 3 a 7 membros; (b) C_3 - C_7 cicloalquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a , CN e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d ; (c) fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a , CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d ; (d) um heterociclíl saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a , oxo, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d ; (e) um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^e , óxido, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo e OR^d ; e (f) um heterociclo bicíclico de 7 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a , oxo, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil

opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d ;

R^2 é selecionado de (a) hidrogênio; (b) C_1-C_{12} alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (c) C_2-C_{12} alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (d) OR^g ; (e) C_3-C_7 cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de halogênio; OH; C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; $C(=O)O(C_1-C_3 \text{ alquil})$, em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi, e fenoxi opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi; (g) heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h ; (h) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^i ; e (i) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h ;

R^3 é selecionado de hidrogênio e halogênio;

R^4 é selecionado de hidrogênio e halogênio;

cada R^a , R^b , R^c , R^d e R^e são independentemente selecionados de hidrogênio e C_1-C_6 alquil;

cada R^f é independentemente selecionado de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j ; (e) SR^k ; (f) $S(O)R^k$; (g) $S(O)_2R^k$; (h) NR^mR^n ; (i) C_3-C_6 cicloalquil opcionalmente substituído por um a três grupos R^p ; (j) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^q ; (k) um heterociclil

saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^s; (m) C₇-C₁₀ cicloalquil bicíclico opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (n) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil bicíclico pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (o) um heteroaril bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril bicíclico é substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; e (p) adamantanil;

R^g é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquil, C₃-C₆ cicloalquil e fenil, em que o alquil, cicloalquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^h é selecionado de halogênio; OH; C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, CN, metil e metoxi; C₁-C₃ alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; oxo; fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; fenoxi em que o fenoxi opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que

o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi;

cada R^i é selecionado de halogênio; OH; C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, CN, metil e metoxi; C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; benzil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi;

cada R^j é independentemente selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^k é independentemente selecionado de C_1 - C_4 alquil, C_5 cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio, C_1 - C_2 alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído por oxo ou fenil substituído por halogênio, e em que o fenil pode ser substituído por halogênio;

cada R^p é independentemente selecionado de halogênio, OR^t , ciclopropil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_6 cicloalquil opcionalmente substituído por halogênio, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^w ,

C₁-C₃ alquil, C₃-C₆ cicloalquil, fenil e benzil, em que o alquil, cicloalquil, fenil e benzil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e metil;

cada R^t é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^u é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído por halogênio; e

cada R^w é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio.

[057] Em certas modalidades, de Fórmula I:

R¹ é selecionado de (a) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por OH; (b) heterociclil de 5 a 6 membros; e (c) heteroaril de 5 a 6 membros substituído por C₁-C₃ alquil;

R² é selecionado de (a) hidrogênio; (b) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f; (c) C₄-C₅ alquenil substituído por fenil; (d) OR^g; (e) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil substituído por halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído por halogênio ou fenoxi substituído por halogênio ou metoxi; (g) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h; (h) um heteroaril de 5 membros contendo dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heteroaril é substituído por um a três grupos Rⁱ; e (i) um heterociclil bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomos de O;

cada R^f é independentemente selecionado de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j; (e) SR^k; (f) S(O)R^k; (g) S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^p; (j) fenil

opcionalmente substituído por um a três grupos R^g ; (k) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de oxo e C_1 - C_3 alquil; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^s ; (m) C_7 cicloalquil bicíclico; (n) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo dois heteroátomos O; (o) um heteroaril bicíclico de 9 membros contendo um ou dois heteroátomos N, e em que o heteroaril é substituído por halogênio ou metil; e (p) adamantanil

R^g é fenil substituído por metoxi;

cada R^h é selecionado de C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por dois grupos selecionados de halogênio, CN e metoxi; oxo; fenil opcionalmente substituído por halogênio; fenoxi opcionalmente substituído por halogênio; e a 6 membros heteroaril contendo um heteroátomo N, em que o heteroaril é substituído por dois grupos selecionados de halogênio e metoxi;

cada R^i é selecionado de C_1 - C_4 alquil, fenil, benzil, e a 6 membros heteroaril contendo um heteroátomo N, em que o alquil, fenil e benzil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^j é independentemente selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^k é independentemente selecionado de C_1 - C_4 alquil, C_5 cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio,

C₁-C₂ alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído por oxo ou fenil substituído por halogênio, e em que o fenil pode ser substituído por halogênio;

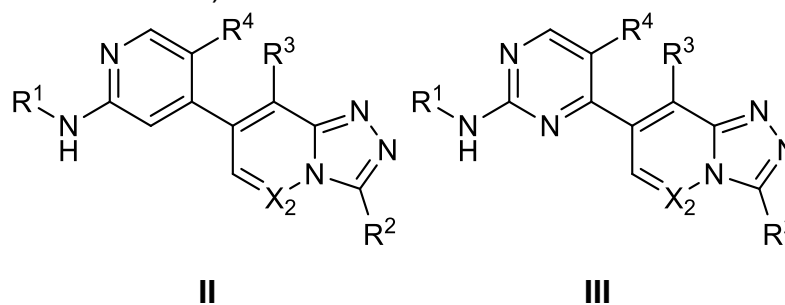
cada R^p é independentemente selecionado de halogênio, OR^t, ciclopropil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio;

cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, metil, CN, CF₃, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio e C₃-C₄ cicloalquil;

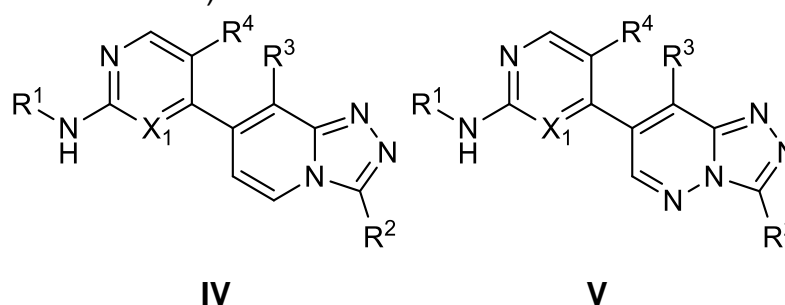
cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, OH, CN, metoxi, etoxi, ciclopropil, benzil, C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, e fenil opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de halogênio e metil; e

cada R^t é independentemente C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído por halogênio.

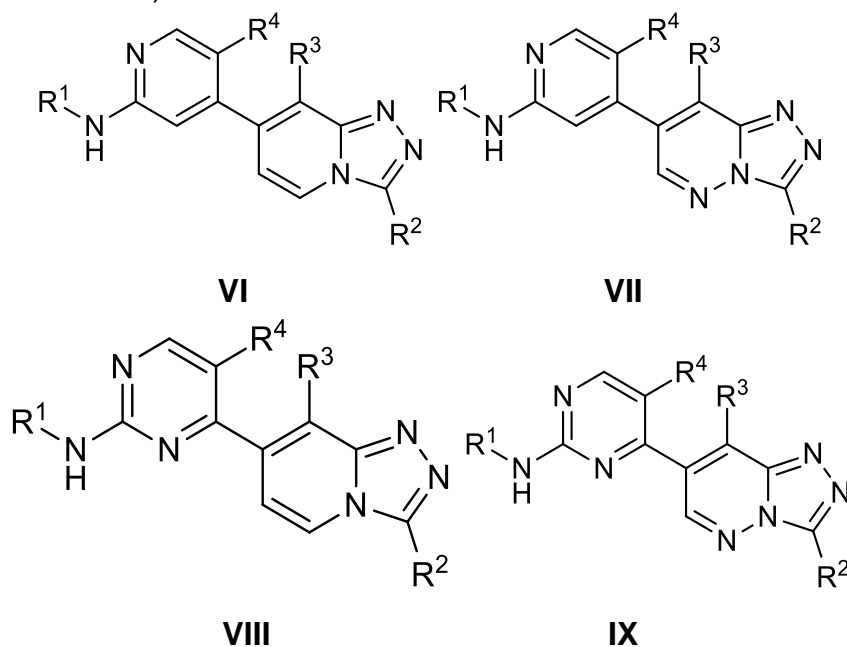
[058] Em certas modalidades, X₁ é CH (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula II). Em certas modalidades, X₁ é N (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula III).



[059] Em certas modalidades, X₂ é CH (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula IV). Em certas modalidades, X₂ é N (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula V).



[060] Em certas modalidades, X_1 é CH e X_2 é CH (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula **VI**). Em certas modalidades, X_1 é CH e X_2 é N (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula **VII**). Em certas modalidades, X_1 é N e X_2 é CH (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula **VIII**). Em certas modalidades, X_1 é N e X_2 é N (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula **IX**).



[061] Em certas modalidades, X_1 é CH e X_2 é CH; X_1 é CH e X_2 é N; ou X_1 é N e X_2 é CH.

[062] Publicações de pedido de patente internacional WO 2012/118850 (-NH-R^b de Fórmula I) e WO 2013/020062 (-NH-R² de Fórmula I) divulgam aminas que podem ser usadas no presente pedido na posição R¹ de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X.

[063] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de (a) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, NR^bR^c, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e um heterociclo de 3 a 7 membros; (b) C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, CN e

C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d; (c) fenil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d; (d) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d; (e) um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^e, óxido, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo e OR^d; e (f) um heterociclo bicíclico de 7 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d; em que cada R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₆ alquil.

[064] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de (a) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, NR^bR^c, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e um heterociclo de 3 a 7 membros, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂, (b) C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, CN e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d, (c) fenil opcionalmente substituído por um ou

mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d, (d) um heterociclo de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂, (e) um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^e, óxido, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo e OR^d, em que o heteroaril contém um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, e (f) um heterociclo bicíclico de 7 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, oxo, CN, C₃-C₆ cicloalquil e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^d, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂; em que cada R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₆ alquil.

[065] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de (a) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um a seis grupos independentemente selecionados de halogênio, OR^a, NR^bR^c, C₃-C₆ cicloalquil e um heterociclo de 3 a 7 membros, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂, (b) C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupos independentemente selecionados de halogênio e OR^a, (c) fenil opcionalmente

substituído por um a quatro grupos independentemente selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil, (d) um heterociclo de 3 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído por um a quatro grupos independentemente selecionados de halogênio, oxo, OR^a e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por OR^d, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂, (e) um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído por um a quatro grupos independentemente selecionados de halogênio, CN, OR^e, C₃-C₆ cicloalquil, óxido e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por um a três grupos independentemente selecionados de hidroxil, metoxi, oxo e halogênio, em que o heteroaril contém um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N e S, e (f) um heterociclo bicíclico de 7 a 10 membros opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de C₁-C₃ alquil e oxo, em que o heterociclo contém um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, N, S, S(=O) e S(=O)₂; em que cada R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₆ alquil.

[066] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de C₁-C₁₀ alquil opcionalmente substituído; aril ou aril-C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído; heteroaril ou heteroaril-C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, em que referido heteroaril é selecionado do grupo que consiste em isoxazol, piridinil, piridona, pirimidinil, pirazinil, pirazol, tiazolil, triazolil, *N*-C₁-C₆ alquil-pirazolil, *N*-benzilpirazolil, *N*-C₁-C₆ alquil triazolil e 2-oxo-tetra-hidroquinolin-6-il; heterociclíl ou heterociclíl-C₁-C₆ alquil, em que referido heterociclíl é selecionado do grupo que consiste em tetra-hidropiranil, tetra-hidrofuranil, piperidinil, pirrolidinil, morfolinil, *N*-C₁-C₆ alquil-piperidinil e *N*-C₁-C₆ alquil-2-oxo-pirrolidinil; e C₃-C₇ cicloalquil ou C₃-C₇ cicloalquil-C₁-C₆ alquil; em que o alquil, aril, heteroaril, heterociclíl e cicloalquil are opcionalmente substituído por OH, oxo (exceto não em anéis aromáticos), halogênio, CN, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ hidroxialquil, C₁-C₆

alcoxi, benzil, fenil, C₃-C₇ cicloalquil, heteroaril de 3 a 6 membros heterociclil ou 5 a 6 membros, em que o fenil, cicloalquil, heterociclil e heteroaril são opcionalmente substituídos por halogênio ou C₁-C₄ alquil.

[067] Em certas modalidades, R¹ é na configuração (*S*). Em certas modalidades, R¹ está na configuração (*R*).

[068] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de metil, etil, isopropil, *tert*-butil, isobutil, 2-hidroxietil, 1-hidroximetilpropil, 2-hidroxi-1-metil-etil (or 1-hidroxipropan-2-il), 2-metoxi-1-metil-etil, 2-hidroxipropil, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etil, acetyl, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etil, 2-fluoro-1-metil-etil, 2-fluoro-1-fluorometil-etil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, ciclopropilmetil, 2-morfolin-4-il-etil, 2,2-difluoro-1-metil-etil, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropan-3-il, 2-hidroxi-2-metilpropan-1-il, 1,2-dihidroxipropan-3-il, oxetan-3-ilmetil, 2-metil-1-morfolinopropan-2-il, 4-fluorofenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 4-cloro-3-fluorofenil, 2-*o*-tolil, 4-fluoro-2-metilfenil, 2-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-trifluorometilfenil, 4-ciano-2-fluorofenil, pirimidin-5-il, 4-metilpirimidin-5-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il, 3,5-dimetilisoxazol-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 4-cloropiridin-2-il, 2-metilpiridin-3-il, 2-metilpiridin-4-il, 2-etoxipiridin-4-il, 2-ciclopropilpiridin-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-etil-1*H*-pirazol-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 2-etil-2*H*-pirazol-3-il, 1-benzil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-pirazol-3-il, 2-isopropil-2*H*-pirazol-3-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 4-metiltiazol-2-il, 1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 5-cloropirazin-2-il, 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, oxetan-3-il, 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-tetrazol-5-il, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-il, 5-metil-1,3,4-tiadizol-2-il, 3-metiloxetan-3-il, tetra-hidropiran-4-il, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il, tetra-hidropiran-3-il, 2-metil-tetra-hidropiran-4-il, 2,2-dimetil-tetra-hidropiran-4-il, 2-hidroximetiltetra-hidropiran-4-il, 3-fluorotetra-hidropiran-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il,

tetra-hidrofuran-3-il, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclopentil, 4-hidroxiciclohexil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil e 4,4-difluorociclohexil. Em outra modalidade, R¹ é selecionado de (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroxi-metil-propil, (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil e tetra-hidropiran-4-il. Em outra modalidade, R¹ é selecionado de (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroxi-metil-propil, (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil, tetra-hidropiran-4-il, isopropil, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il. Em certas modalidades, R¹ é selecionado de 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il, (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroxi-metil-propil e (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil.

[069] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de metil, etil, isopropil, *tert*-butil, isobutil, 2-hidroxietil, 1-hidroxi-metil-propil, 2-hidroxi-1-metil-etil (ou 1-hidroxi-propan-2-il), 2-metoxi-1-metil-etil, 2-hidroxi-propil, 2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etil, acetil, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-metil-etil, 2-fluoro-1-metil-etil, 2-fluoro-1-fluorometil-etil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, ciclopropil-metil, 2-morfolin-4-il-etil, 2,2-difluoro-1-metil-etil, 4-fluorofenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 4-cloro-3-fluorofenil, 2-*o*-tolil, 4-fluoro-2-metilfenil, 2-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-trifluorometilfenil, 4-ciano-2-fluorofenil, pirimidin-5-il, 4-metilpirimidin-5-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il, 3,5-dimetilisoxazol-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 4-cloropiridin-2-il, 2-metilpiridin-3-il, 2-metilpiridin-4-il, 2-etoxipiridin-4-il, 2-ciclopropilpiridin-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-etil-1*H*-pirazol-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 2-etil-2*H*-pirazol-3-il, 1-benzil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-pirazol-3-il, 2-isopropil-2*H*-pirazol-3-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 4-metiltiazol-2-il, 1-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 5-cloropirazin-2-il, tetra-hidropiran-4-il, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il, tetra-hidropiran-3-il, 2-metil-tetra-hidropiran-4-il, 2,2-dimetil-tetra-hidropiran-4-il, 2-hidroxi-metiltetra-hidropiran-4-il, 3-fluorotetra-

hidropiran-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il, tetra-hidrofuran-3-il, ciclopentil, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclopentil, 4-hidroxiciclohexil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil e 4,4-difluorociclohexil. Em outra modalidade, R¹ é selecionado de (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroximetil-propil, (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil e tetra-hidropiran-4-il. Em outra modalidade, R¹ é selecionado de (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroximetil-propil, (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil, tetra-hidropiran-4-il, isopropil, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il. Em certas modalidades, R¹ é selecionado de 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il, (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroximetil-propil e (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil.

[070] Em certas modalidades, R¹ é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁-C₁₀ alquil; (b) C₁-C₆ haloalquil; (c) heterociclil ou heterociclil-C₁-C₆ alquil, em que referido heterociclo ou heterociclil-C₁-C₆ alquil é selecionado do grupo que consiste em tetra-hidropiranil, tetra-hidrofuranil, oxetanil, piperidinil, *N*-C₁-C₆ alquil-piperidinil e *N*-C₁-C₆ alquil-2-oxo-pirrolidinil, e em que referido heterociclo ou heterociclil-C₁-C₆ alquil é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos independentemente selecionados de C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ haloalquil, C₁-C₄ aciloxi-C₁-C₂ alquil, halogênio, hidroxil, fenil, C₁-C₃ hidroxialquil e oxo; (d) C₃-C₇ cicloalquil ou C₃-C₇ cicloalquil-C₁-C₆ alquil, em que referido cicloalquil é opcionalmente substituído por hidroxil ou halo; e (e) C₁-C₆ heteroalquil.

[071] Em certas modalidades, R¹ é selecionado do grupo que consiste em (a) C₁-C₁₀ alquil; (b) C₁-C₆ haloalquil; (c) heterociclil ou heterociclil-C₁-C₆ alquil, em que referido heterociclo ou heterociclil-C₁-C₆ alquil é selecionado do grupo que consiste em tetra-hidropiranil, tetra-hidrofuranil, oxetanil, piperidinil, *N*-C₁-C₆ alquil-piperidinil e *N*-C₁-C₆ alquil-2-oxo-pirrolidinil, e em que referido heterociclo ou heterociclil-C₁-C₆ alquil é opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos independentemente selecionados de C₁-C₆ alquil, C₁-C₄ aciloxi-C₁-C₂

alquil, halogênio, e C₁-C₃ hidroxialquil; (d) C₃-C₇ cicloalquil ou C₃-C₇ cicloalquil-C₁-C₆ alquil, em que referido cicloalquil é opcionalmente substituído por hidroxil ou halo; e (e) C₁-C₆ heteroalquil.

[072] Em certas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquil. Em certas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₃ alquil. Em certas modalidades, cada R^a é independentemente selecionado de hidrogênio e metil.

[073] Em certas modalidades, cada R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₆ alquil. Em certas modalidades, cada R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁-C₃ alquil. Em certas modalidades, cada R^b e R^c são independentemente selecionados de hidrogênio e metil.

[074] Em certas modalidades, cada R^d é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquil. Em certas modalidades, cada R^d é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₃ alquil. Em certas modalidades, cada R^d é selecionado de hidrogênio e metil.

[075] Em certas modalidades, cada R^e é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆ alquil. Em certas modalidades, cada R^e é independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₃ alquil. Em certas modalidades, cada R^e é independentemente selecionado de metil e etil.

[076] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de 1-hidroxipropan-2-il, isopropil, 1-hidroxibutan-2-il, 1-ciclopropiletil, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il, 1,3-difluoropropan-2-il, 1-ciclopropil-2-hidroxietil, oxetan-3-ilmetil, 4-metoxibutan-2-il, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il, 1-aminopropan-2-il, 1-hidroxi-2,2-dimetilpropan-3-il, 2-hidroxi-2-metilpropan-1-il, 1,2-dihidroxipropan-3-il, 2-metil-1-morfolinopropan-2-il, ciclopropilmetil, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-metilfenil, tetra-hidropiran-4-il, 3-fluorotetra-hidropiran-4-il, tetra-hidrodioxotipiran-4-il, 1,1-

dioxotetra-hidrotiofen-3-il, oxetan-3-il, tetra-hidrofuran-3-il, 2,2-dimetiltetra-hidropiran-4-il, 2-metiltetra-hidropiran-4-il, pirrolidin-3-il, azetidin-3-il, piperdin-3-il, 2-(hidroximetil)tetra-hidropiran-4-il, 3-metiloxetan-3-il, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 1-metilpirazol-4-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 6-metoxipirimidin-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 1,3-dimetilpirazol-4-il, 2-metoxipiridin-4-il, 1-metilpirazol-3-il, 6-metoxipiridin-3-il, 2-etilpirimidin-4-il, 6-metilpiridin-2-il, 2-ciclopropilpirimidin-4-il, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-il, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-il, 5-bromo-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetilpirazol-4-il, 1,3-dimetilpirazol-5-il, 4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il, 1-etil-3-metipirazol-4-il, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-il, 1-isopropilpirazol-4-il, 4-metilimidazol-5-il, 1-metilimidazol-5-il, 1-etilpirazol-4-il, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il, 1-metil-4-cianopirazol-5-il, 3-metilpiridin-4-il, 1-etil-3-metilpirazol-5-il, 1-metilpirazol-5-il, 1,4-dimetilpirazol-5-il, 1-etilpirazol-5-il, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-il, 3-metilpirazol-4-il, 3-etil-1-metilpirazol-4-il, 1,3,5-trimetilpirazol-4-il, 3,5-dimetilpirazol-4-il, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-il, 5-etil-1-metilpirazol-4-il, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-il, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il, 3-etil-1-metilpirazol-5-il, 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpirazol-4-il, 1-(2-hidroxi-etil)-5-metilpirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il, 1-metil-1,2,3-triazol-5-il, 2-metil-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1,2,4-triazol-5-il, 2-metilpiridin-4-il, 1-(2-hidroxi-etil)pirazol-5-il, metil 4-picolinato, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-il, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-il, 2,3-dimetilpiridin-4-il, 2,5-dimetilpiridin-4-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, 3-metilpiridazin-4-il, piridazin-4-il, tetrazol-5-il, 1-metiltetrazol-5-il, 3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 2-metil-2*H*-tetrazol-5-il, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il, 2-metil-2,4,5,6-tetra-hidrociclopentapirazol-3-il, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il e 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il.

[077] Em certas modalidades, R¹ é selecionado de 1-hidroxiopropan-2-il, isopropil, 1-hidroxibutan-2-il, 1-ciclopropiletil, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il, 1,3-difluoropropan-2-il, 1-ciclopropil-2-hidroxi-etil, oxetan-3-

ilmetil, 4-metoxibutan-2-il, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il, 1-aminopropan-2-il, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-metilfenil, tetra-hidropiran-4-il, 3-fluorotetra-hidropiran-4-il, tetra-hidro-dioxotipiran-4-il, 1,1-dioxotetra-hidrotiofen-3-il, oxetan-3-il, tetra-hidro-furan-3-il, 2,2-dimetiltetra-hidropiran-4-il, 2-metiltetra-hidropiran-4-il, pirrolidin-3-il, azetidin-3-il, piperdin-3-il, 2-(hidroximetil)tetra-hidropiran-4-il, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 1-metilpirazol-4-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 6-metoxipirimidin-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 1,3-dimetilpirazol-4-il, 2-metoxipiridin-4-il, 1-metilpirazol-3-il, 6-metoxipiridin-3-il, 2-etilpirimidin-4-il, 6-metilpiridin-2-il, 2-ciclopropilpirimidin-4-il, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-il, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-il, 5-bromo-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetilpirazol-4-il, 1,3-dimetilpirazol-5-il, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-il, 1-etil-3-metipirazol-4-il, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-il, 1-isopropilpirazol-4-il, 4-metilimidazol-5-il, 1-metilimidazol-5-il, 1-etilpirazol-4-il, 2-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-4-il, 1-metil-4-cianopirazol-5-il, 3-metilpiridin-4-il, 1-etil-3-metilpirazol-5-il, 1-metilpirazol-5-il, 1,4-dimetilpirazol-5-il, 1-etilpirazol-5-il, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-il, 3-metilpirazol-4-il, 3-etil-1-metilpirazol-4-il, 1,3,5-trimetilpirazol-4-il, 3,5-dimetilpirazol-4-il, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-il, 5-etil-1-metilpirazol-4-il, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-il, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-il, 3-etil-1-metilpirazol-5-il, 1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazol-4-il, 1-(2-hidroxietil)-5-metilpirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il, 1-metil-1,2,3-triazol-5-il, 2-metil-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1,2,4-triazol-5-il, 2-metilpiridin-4-il, 1-(2-hidroxietil)pirazol-5-il, metil 4-picolinato, 4-picolínico acid, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-il, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-il, 2,3-dimetilpiridin-4-il, 2,5-dimetilpiridin-4-il, 1,3,4-oxadizol-2-il, 3-metilpiridazin-4-il, piridazin-4-il, tetrazol-5-il, 1-metiltetrazol-5-il, 2-metil-2,4,5,6-tetra-hidrociclopentapirazol-3-il, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il e 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il.

[078] Em certas modalidades, R^1 é selecionado do grupo que consiste em (a) C_1 - C_{10} alquil; (b) C_1 - C_6 haloalquil; (c) heterociclí ou heterociclí- C_1 - C_6 alquil, em que referido heterociclo ou heterociclí- C_1 - C_6 alquil é selecionado do grupo que consiste em tetra-hidropiranil, tetra-hidrofuranil e oxetanil e em que referido heterociclo é opcionalmente substituído por C_1 - C_6 alquil, halogênio, C_1 - C_3 hidroxialquil ou C_1 - C_4 aciloxi- C_1 - C_2 alquil; (d) C_3 - C_7 cicloalquil ou C_3 - C_7 cicloalquil- C_1 - C_6 alquil, em que referido cicloalquil é opcionalmente substituído por hidroxil; e (e) C_1 - C_6 heteroalquil.

[079] Em certas modalidades, R^1 é selecionado do grupo que consiste em (a) tetra-hidropiranil; (b) tetra-hidrofuranil; (c) oxetanil; (d) 2-hidroxi-1-metil-etan-1-il; (e) 2,2,2-trifluoro-1-metil-etan-1-il; (f) 1-ciclopropil-etan-1-il; (g) 2-metoxietil; (h) 3-fluoropropil; (i) ciclopropilmetil; (j) oxetanilmetil; (k) 4-hidroxiciclohexil; e (l) pirazolil;

[080] em que referido (a) tetra-hidropiranil, (b) tetra-hidrofuranil e (c) oxetanil são opcionalmente substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil, C_1 - C_4 aciloxi- C_1 - C_2 alquil, C_1 - C_3 hidroxialquil e halogênio; e

[081] em que referida (l) fração pirazolil é opcionalmente substituída com um a três grupos independentemente selecionados de C_1 - C_6 alquil, C_1 - C_6 haloalquil e halogênio.

[082] Em certas modalidades, R^1 é selecionado do grupo que consiste em 1-hidroxipropan-2-il, isopropil, 1-ciclopropiletil, ciclopropilmetil, 4-hidroxiciclohexil, 1,1,1-trifluoropropan-2-il, 3-fluoropropil, tetra-hidro-2H-piran-4-il, 3-fluorotetra-hidropiran-4-il, 2-(hidroximetil)tetra-hidropiran-4-il, (4-tetra-hidro-2H-piran-2-il)metil acetato, tetra-hidrofuran-3-il, 3-metiloxetan-3-il, oxetanyl-3-ilmetil, 2-metoxietil, 1-metil-1H-pirazol-5-il, 1-metil-1H-pirazol-4-il, 2-metilpirazol-3-il, 2,5-dimetilpirazol-3-il, 1,3-dimetilpirazol-4-il, 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il.

[083] Em certas modalidades, R^1 é selecionado de (a) C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído por OH; (b) heterociclil de 5 a 6 membros; e (c) heteroaril de 5 a 6 membros substituído por C_1-C_3 alquil. Em certas modalidades, R^1 é selecionado de C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído por OH, heterociclil de 5 a 6 membros contendo um heteroátomo O, e heteroaril de 5 a 6 membros contendo dois ou três heteroátomos N, em que o heteroaril é substituído por C_1-C_3 alquil. Em certas modalidades, R^1 é selecionado de C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído por OH, heterociclil de 5 a 6 membros selecionados de tetra-hidropiranil, e heteroaril de 5 a 6 membros selecionados de pirazolil e triazolil, em que o heteroaril é substituído por C_1-C_3 alquil. Em certas modalidades, R^1 é selecionado de isopropil, 1-hidroxipropan-2-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, tetra-hidro-2*H*-piran-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il. Em certas modalidades, R^1 é selecionado de 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il e tetra-hidro-2*H*-piran-4-il.

[084] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de (a) hidrogênio; (b) C_1-C_{12} alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (c) C_2-C_{12} alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (d) OR^g ; (e) C_3-C_7 cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de halogênio; OH; C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; $C(=O)O(C_1-C_3 \text{ alquil})$, em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi, e fenoxi opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi; (g) heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h ; (h) um heteroaril

de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^i ; e (i) um heterociclílico bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclílico pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h .

[085] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de (a) hidrogênio; (b) C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f ; (c) C_4 - C_5 alquênico substituído por fenil; (d) OR^g ; (e) C_3 - C_6 cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupos selecionados de C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil; $C(=O)O(C_1$ - C_3 alquil); e fenil substituído por halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído por halogênio ou fenoxi substituído por halogênio ou metoxi; (g) um heterociclílico saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclílico pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h ; (h) um heteroaril de 5 membros contendo dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heteroaril é substituído por um a três grupos R^i ; e (i) um heterociclílico bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomo O.

[086] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de hidrogênio, metil, etil, 2-metilbutil, 2,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2-etilbutil, 3-metilpentil, 2-metilpentil, isopentil, neopentil, isobutil, 3,3-dimetilbutil, butil, propil, trifluorometil, 4-metilpentil, 3-metilbutan-2-il, 2-fluorobutil, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutil, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, 2-fluoro-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil, 1,1-difluoropropil, 3-fluoro-3-metilbutil, 2,2-difluoropropil, 2-(trifluorometil)butil, 3-fluoro-2-(fluorometil)propil, 2-ciano-2-metilpropil, 1-oxoetil, 1-hidroxi-3-metilbutil, 2-metoxi-3-metilbutil, 2-etoxibutil, fenoximetil, (4-fluorofenoxi)metil, 3-metoxi-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil, 2-etoxi-3,3,3-trifluoropropil, 2-etoxietil, 1-(*tert*-butoxi)etil, 1-hidroxibutil, *tert*-butoximetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil,

isopropoximetil, 2-metoxietil, isobutoximetil, 1-hidroxi-2-metilpropil, metoximetil, 2-hidroxi-2-metilpropil, 2-hidroxietil, 1-hidroxi-2-metilbutil, 1-metoxi-2-metilpropil, 2-metoxibutil, 2-hidroxi-3-metilbutil, 2-hidroxibutil, 2-metoxipropil, 3-hidroxi-2-metilpropil, 2-metoxi-2-metilpropil, 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(hidroxi)butil, 3,3,3-trifluoro-2-(hidroxi)propil, 2-(2-fluoroetoxi)propil, 2-(ciclopropilmetoxi)propil, 5,5,5-trifluoro-2-hidroxipentil, 5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil, (benziltio)metil, 2-(metiltio)butil, 2-(metiltio)etil, 2-(metiltio)propil, (feniltio)metil, 2-(feniltio)etil, ((4-fluorofenil)tio)metil, ((2-fluorofenil)tio)metil, (isopropiltio)metil, (*tert*-butiltio)metil, (isobutiltio)metil, (ciclopentiltio)metil, (fenilsulfinil)metil, (fenilsulfonil)metil, 2-(fenilsulfonil)etil, (dimetilamino)metil, 2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil, (dietilamino)metil, 2-(2,4-difluoro-*N*-metilbenzamido)etil, (metilamino)oxometil, 2-acetamido-3,3,3-trifluoropropil, ciclohexil(hidroxil)metil, (1-metoxiciclobutil)metil, (1-metoxiciclopropil)metil, (1-(2-fluoroetoxi)ciclopropil)metil, [1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil, (1-etilciclobutil)metil, (1-(trifluorometil)ciclopropil)metil, (1-isopropilciclopropil)metil, (1-etilciclopropil)metil, (1-metilciclopropil)metil, (2,2-difluorociclopropil)metil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, (1-(trifluorometil)ciclobutil)metil, ciclopropiletil, (4-metilciclohexil)metil, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, (3,3-difluorociclobutil)metil, 2-ciclopropil-2-metilpropil, 2-ciclopropilpropil, (4,4-difluorociclohexil)metil, (1-isobutoxiciclopropil)metil, (1-isopropoxiciclopropil)metil, 2-ciclopropil-2-metoxietil, 2-ciclopentiletil, 2-ciclohexiletil, 3-ciclopropil-2-hidroxipropil, 2-ciclopropil-2-hidroxietil, (1-etoxiciclobutil)metil, 2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-metoxipropil, 4-ciclopropil-2-metoxibutil, 2-ciclopropil-2-fluoroetil, 2-ciclopentil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-fluoropropil, 2-ciclopropil-2-hidroxipropil, 3-ciclopentil-2-metoxipropil, benzil, 2-fluorobenzil, 2-clorobenzil, 2-metoxibenzil, 2-(trifluorometil)benzil, 2-metilbenzil, 3-bromobenzil, 3-clorobenzil, 3-fluorobenzil, 3-ciclopropilbenzil, 3-ciclobutilbenzil, 3-(trifluorometil)benzil, 3-metoxibenzil, 3-(difluorometoxi)benzil, 3-(trifluorometoxi)benzil, 3-cianobenzil, 4-

clorobenzil, 4-fluorobenzil, 4-(trifluorometil)benzil, 4-metoxibenzil, 4-(difluorometoxi)benzil, 4-(metiltio)benzil, 4-metilbenzil, 4-(trifluorometoxi)benzil, 4-etoxibenzil, 2,3-difluorobenzil, 2,3-diclorobenzil, 2-fluoro-4-metoxibenzil, 2-cloro-4-fluorobenzil, 2,4-diclorobenzil, 2,4-difluorobenzil, 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil, 2,5-difluorobenzil, 2-cloro-6-fluorobenzil, 2,6-difluorobenzil, 3-fluoro-4-metoxibenzil, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil, 3,4-difluorobenzil, 3-cloro-4-fluorobenzil, 3-cloro-4-metoxibenzil, 3-cloro-5-fluorobenzil, 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil, 3,5-difluorobenzil, 3,5-difluorobenzil, 4-cloro-2-fluorobenzil, 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil, 4-cloro-3-fluorobenzil, 4-fluoro-3-metoxibenzil, 2,3-difluoro-4-metoxibenzil, 2,3,4-trifluorobenzil, 2,4,5-trifluorobenzil, 3,5-difluoro-4-metoxibenzil, 4-etoxi-2,3-difluorobenzil, (3-clorofenil)(hidroxi)metil, (4-clorofenil)(metoxi)metil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil, fenetil, 3-clorofenetil, 4-clorofenetil, 1-(4-clorofenil)etil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-metilpropil, 1-hidroxi-2-feniletil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-metilpropil, 1-metoxi-2-feniletil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxipropan-2-il, 1-(4-clorofenil)-2-metilpropil, 1-feniletil, 2-(4-clorofenil)propan-2-il, metoxi(fenil)metil, (4-clorofenil)difluorometil, 1-metoxi-1-feniletil, difluoro(3-fluoro-4-metoxifenil)metil, 3-fluoro-4-metoxifenetil, 2-amino-1-fenetil, 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroxi)etil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxi)etil, (dimetilamino)(4-fluorofenil)metil, 2-clorofenetil, 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil, 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 2-acetamido-2-feniletil, 2-acetamido-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil, 2-(4-clorofenil)-2-metoxietil, 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil, 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil, fenil(piperidin-1-il)metil, (tetra-hidropiran-2-il)metil, (tetra-hidrofuran-2-il)metil, piperdin-1-ilmetil, (tetra-hidropiran-4-il)metil, (tetra-hidrofuran-3-yl)metil, morfolinometil, (5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il)metil, (6,6-dimetiltetra-hidropiran-2-il)metil, (tetra-hidropiran-3-

il)metil, (3-etiloxetan-3-il)metil, (4-metoxifenil)(morfolino)metil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, pirrolidin-1-ilmetil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, azepan-1-ilmetil, (2-metilpiperidin-1-il)metil, pirrolidina-1-carbonil, (4,4-dimetiltetra-hidrofuran-2-il)metil, (2-oxopirrolidin-1-il)metil, (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil, tiofen-2-ilmetil, piridin-3-ilmetil, pirimidin-2-ilmetil, pirimidin-5-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-2-ilmetil, pirazin-2-ilmetil, piridin-2-ilmetil, (1-metilpirazol-3-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)metil, (1-metilimidazol-2-il)metil, (1-benzilimidazol-2-il)metil, (1-(2-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3-triazol-5-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)(fenil)metil, (1-ciclopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metil, (2-metoxipiridin-3-il)metil, (2-cloropiridin-3-il)metil, (2-hidroxipiridin-3-il)metil, (2-metilpiridin-3-il)metil, (3-cloropiridin-2-il)metil, (3-ciclopropilpirazol-1-il)metil, (4-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (4-metilpiridin-2-il)metil, (4-metiltiazol-2-il)metil, (4-isopropil-5-metiltiazol-2-il)metil, (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (4-isopropilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)metil, (4-bromopiridin-2-il)metil, (4-metoxipiridin-2-il)metil, (4-(trifluorometil)pirazol-1-il)metil, (4-etoxipiridin-2-il)metil, (5-bromopiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-3-il)metil, (5-fluoropiridin-3-il)metil, (5-ciclopropilpiridin-3-il)metil, (5-metilpiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-2-il)metil, (5-metiltiazol-2-il)metil, (5-ciclopropil-2-hidroxipiridin-3-il)metil, (5-ciclopropil-2-metoxipiridin-3-il)metil, (5-clorotiofen-2-il)metil, (5-ciclopropiltiofen-2-il)metil, (5-cianotiofen-2-il)metil, (6-cloropiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-2-il)metil, (6-isopropilpiridin-2-il)metil, (6-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (6-metilpiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-3-il)metil, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (6-fenilpiridin-2-il)metil, (6-cloropiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-2-il)metil, (6-cianopiridin-2-il)metil, (6-etoxipiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-3-il)metil, (6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)metil, 2-(piridin-2-il)etil, 2-(piridin-3-il)etil, 2-(piridin-4-il)etil, 2-(4-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(5-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(3-metil-1-fenil-1,2,4-triazol-5-il)etil, 2-(1-(*p*-tolil)tetrazol-5-il)etil, 2-amino-

2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-(3-ciclopropilpirazol-1-il)etil, 2-(4-(trifluorometil)pirazol-1-il)etil, 2-(5-clorotiofen-2-il)-2-metoxietil, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil, (2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil, benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil, (5-fluoroindol-3-il)metil, (6-fluoroindol-3-il)metil, (6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil, adamantan-1-ilmetil, 3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il, but-1-en-1-il, 4-metoxifenoxi, 2-(2-fluoropropan-2-il)ciclopropil, ciclohexil, 2,2-dimetilciclopropil, 2-(etoxicarbonil)ciclopropil, 2-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopropil, 2-(trifluorometil)ciclobutil, 2-metilciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclobutil, 1-(4-clorofenil)ciclopentil, 2,2,3,3-tetrametilciclopropil, 2-fenilciclopropil, 2-benzilciclopropil, fenil, 2-clorofenil, 2-fluorofenil, 2-(4-metoxifenoxi)fenil, 3-clorofenil, 3-fluorofenil, 4-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 2-(4-fluorofenoxi)fenil, 4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il, 1-(2-fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-3-il, 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidin-3-il, (5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, piperidin-3-il, ((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-3-il, 1-(5-ciano-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, 1-metil-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2-il, 4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il, 4-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)morfolin-2-il, 4-(2,6-difluorobenzoil)morfolin-2-il, 4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il, 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-fenilpirrolidin-3-il, 1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, morfolin-2-il, 1-fenil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il, 3-fenil-1*H*-pirazol-4-il, 3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-metil-5-fenilisoxazol-4-il, 3-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il, 3-(3-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-

fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 5-(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il e isocroman-1-il.

[087] Em certas modalidades, R^2 é hidrogênio.

[088] Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{12} alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{12} alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{12} alquil. Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{10} alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{10} alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_{10} alquil. Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_8 alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_8 alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_8 alquil. Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é C_1 - C_6 alquil.

[089] Em certas modalidades, cada R^f é independentemente selecionado de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j ; (e) SR^k ; (f) $S(O)R^k$; (g)

S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a três grupos R^p; (j) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^q; (k) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^s; (m) C₇-C₁₀ cicloalquil bicíclico opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (n) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil bicíclico pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; (o) um heteroaril bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril bicíclico é substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio; e (p) adamantanil.

[090] Em certas modalidades, cada R^f é independentemente selecionado de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j; (e) SR^k; (f) S(O)R^k; (g) S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^p; (j) fenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^q; (k) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de oxo e C₁-C₃ alquil; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^s; (m) C₇ bicíclico cicloalquil; (n) um heterociclil bicíclico

de 9 a 10 membros contendo dois heteroátomos O; (o) um heteroaril bicíclico de 9 membros contendo um ou dois heteroátomos N, e em que o heteroaril é substituído por halogênio ou metil; e (p) adamantanil.

[091] Em certas modalidades, cada R^j é independentemente selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio.

[092] Em certas modalidades, cada R^k é independentemente selecionado de C_1 - C_4 alquil, C_5 cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio.

[093] Em certas modalidades, cada R^m e R^n são independentemente selecionados de hidrogênio, C_1 - C_2 alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído por oxo ou fenil substituído por halogênio, e em que o fenil pode ser substituído por halogênio.

[094] Em certas modalidades, cada R^p é independentemente selecionado de halogênio, OR^t , ciclopropil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio.

[095] Em certas modalidades, cada R^t é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^t é independentemente C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por halogênio.

[096] Em certas modalidades, cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_6 cicloalquil opcionalmente substituído por halogênio, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_6 cicloalquil, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_4 cicloalquil opcionalmente substituído por halogênio, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente

substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_4 cicloalquil, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^q é independentemente selecionado de halogênio, metil, CN, CF_3 , metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio e C_3 - C_4 cicloalquil.

[097] Em certas modalidades, cada R^u é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^u é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^u é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_2 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^u é independentemente C_1 - C_2 alquil opcionalmente substituído por halogênio.

[098] Em certas modalidades, cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^w , C_1 - C_3 alquil, C_3 - C_6 cicloalquil, fenil e benzil, em que o alquil, cicloalquil, fenil e benzil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e metil. Em certas modalidades, cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^w , C_1 - C_3 alquil, C_3 - C_6 cicloalquil, benzil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio e metil. Em certas modalidades, cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, CN, OR^w , C_1 - C_3 alquil, ciclopropil, benzil e fenil opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de halogênio e metil. Em certas modalidades, cada R^s é independentemente selecionado de halogênio, OH, CN, metoxi, etoxi, ciclopropil, benzil, C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio, e fenil opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados de halogênio e metil.

[099] Em certas modalidades, cada R^w é independentemente selecionado de hidrogênio e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^w é independentemente selecionado

de hidrogênio e C₁-C₃ alquil.

[0100] Em certas modalidades, R² é selecionado de metil, etil, 2-metilbutil, 2,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2-etilbutil, 3-metilpentil, 2-metilpentil, isopentil, neopentil, isobutil, 3,3-dimetilbutil, butil, propil, trifluorometil, 4-metilpentil, 3-metilbutan-2-il, 2-fluorobutil, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutil, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, 2-fluoro-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil, 1,1-difluoropropil, 3-fluoro-3-metilbutil, 2,2-difluoropropil, 2-(trifluorometil)butil, 3-fluoro-2-(fluorometil)propil, 2-ciano-2-metilpropil, 1-oxoetil, 1-hidroxi-3-metilbutil, 2-metoxi-3-metilbutil, 2-etoxibutil, fenoximetil, (4-fluorofenoxi)metil, 3-metoxi-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil, 2-etoxi-3,3,3-trifluoropropil, 2-etoxietil, 1-(*tert*-butoxi)etil, 1-hidroxibutil, *tert*-butoximetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil, isopropoximetil, 2-metoxietil, isobutoximetil, 1-hidroxi-2-metilpropil, metoximetil, 2-hidroxi-2-metilpropil, 2-hidroxietil, 1-hidroxi-2-metilbutil, 1-metoxi-2-metilpropil, 2-metoxibutil, 2-hidroxi-3-metilbutil, 2-hidroxibutil, 2-metoxipropil, 3-hidroxi-2-metilpropil, 2-metoxi-2-metilpropil, 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(hidroxi)butil, 3,3,3-trifluoro-2-(hidroxi)propil, 2-(2-fluoroetoxi)propil, 2-(ciclopropilmetoxi)propil, 5,5,5-trifluoro-2-hidroxipentil, 5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil, (benziltio)metil, 2-(metiltio)butil, 2-(metiltio)etil, 2-(metiltio)propil, (feniltio)metil, 2-(feniltio)etil, ((4-fluorofenil)tio)metil, ((2-fluorofenil)tio)metil, (isopropiltio)metil, (*tert*-butiltio)metil, (isobutiltio)metil, (ciclopentiltio)metil, (fenilsulfinil)metil, (fenilsulfonil)metil, 2-(fenilsulfonil)etil, (dimetilamino)metil, 2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil, (dietilamino)metil, 2-(2,4-difluoro-*N*-metilbenzamido)etil, (metilamino)oxometil, 2-acetamido-3,3,3-trifluoropropil, ciclohexil(hidroxil)metil, (1-metoxiciclobutil)metil, (1-metoxiciclopropil)metil, (1-(2-fluoroetoxi)ciclopropil)metil, [1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil, (1-etilciclobutil)metil, (1-(trifluorometil)ciclopropil)metil, (1-isopropilciclopropil)metil, (1-etilciclopropil)metil, (1-metilciclopropil)metil, (2,2-difluorociclopropil)metil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, (1-

(trifluorometil)ciclobutil)metil, ciclopropiletil, (4-metilciclohexil)metil, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, (3,3-difluorociclobutil)metil, 2-ciclopropil-2-metilpropil, 2-ciclopropilpropil, (4,4-difluorociclohexil)metil, (1-isobutoxiciclopropil)metil, (1-isopropoxiciclopropil)metil, 2-ciclopropil-2-metoxietil, 2-ciclopentiletil, 2-ciclohexiletil, 3-ciclopropil-2-hidroxipropil, 2-ciclopropil-2-hidroxietil, (1-etoxiciclobutil)metil, 2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-metoxipropil, 4-ciclopropil-2-metoxibutil, 2-ciclopropil-2-fluoroetil, 2-ciclopentil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-fluoropropil, 2-ciclopropil-2-hidroxipropil, 3-ciclopentil-2-metoxipropil, benzil, 2-fluorobenzil, 2-clorobenzil, 2-metoxibenzil, 2-(trifluorometil)benzil, 2-metilbenzil, 3-bromobenzil, 3-clorobenzil, 3-fluorobenzil, 3-ciclopropilbenzil, 3-ciclobutilbenzil, 3-(trifluorometil)benzil, 3-metoxibenzil, 3-(difluorometoxi)benzil, 3-(trifluorometoxi)benzil, 3-cianobenzil, 4-clorobenzil, 4-fluorobenzil, 4-(trifluorometil)benzil, 4-metoxibenzil, 4-(difluorometoxi)benzil, 4-(metiltio)benzil, 4-metilbenzil, 4-(trifluorometoxi)benzil, 4-etoxibenzil, 2,3-difluorobenzil, 2,3-diclorobenzil, 2-fluoro-4-metoxibenzil, 2-cloro-4-fluorobenzil, 2,4-diclorobenzil, 2,4-difluorobenzil, 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil, 2,5-difluorobenzil, 2-cloro-6-fluorobenzil, 2,6-difluorobenzil, 3-fluoro-4-metoxibenzil, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil, 3,4-difluorobenzil, 3-cloro-4-fluorobenzil, 3-cloro-4-metoxibenzil, 3-cloro-5-fluorobenzil, 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil, 3,5-difluorobenzil, 3,5-difluorobenzil, 4-cloro-2-fluorobenzil, 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil, 4-cloro-3-fluorobenzil, 4-fluoro-3-metoxibenzil, 2,3-difluoro-4-metoxibenzil, 2,3,4-trifluorobenzil, 2,4,5-trifluorobenzil, 3,5-difluoro-4-metoxibenzil, 4-etoxi-2,3-difluorobenzil, (3-clorofenil)(hidroxi)metil, (4-clorofenil)(metoxi)metil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil, fenetil, 3-clorofenetil, 4-clorofenetil, 1-(4-clorofenil)etil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-metilpropil, 1-hidroxi-2-feniletil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil, 1-metoxi-2-feniletil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxipropan-2-il, 1-(4-clorofenil)-2-metilpropil, 1-feniletil, 2-(4-clorofenil)propan-2-il,

metoxi(fenil)metil, (4-clorofenil)difluorometil, 1-metoxi-1-feniletil, difluoro(3-fluoro-4-metoxifenil)metil, 3-fluoro-4-metoxifenetil, 2-amino-1-fenetil, 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroxi)etil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxi)etil, (dimetilamino)(4-fluorofenil)metil, 2-clorofenetil, 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil, 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 2-acetamido-2-feniletil, 2-acetamido-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil, 2-(4-clorofenil)-2-metoxietil, 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil, 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil, fenil(piperidin-1-il)metil, (tetra-hidropiran-2-il)metil, (tetra-hidrofuran-2-il)metil, piperdin-1-ilmetil, (tetra-hidropiran-4-il)metil, (tetra-hidrofuran-3-yl)metil, morfolinometil, (5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il)metil, (6,6-dimetiltetra-hidropiran-2-il)metil, (tetra-hidropiran-3-il)metil, (3-etiloxetan-3-il)metil, (4-metoxifenil)(morfolino)metil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, pirrolidin-1-ilmetil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, azepan-1-ilmetil, (2-metilpiperidin-1-il)metil, pirrolidina-1-carbonil, (4,4-dimetiltetra-hidrofuran-2-il)metil, (2-oxopirrolidin-1-il)metil, (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil, tiofen-2-ilmetil, piridin-3-ilmetil, pirimidin-2-ilmetil, pirimidin-5-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-2-ilmetil, pirazin-2-ilmetil, piridin-2-ilmetil, (1-metilpirazol-3-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)metil, (1-metilimidazol-2-il)metil, (1-benzilimidazol-2-il)metil, (1-(2-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3-triazol-5-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)(fenil)metil, (1-ciclopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metil, (2-metoxipiridin-3-il)metil, (2-cloropiridin-3-il)metil, (2-hidroxipiridin-3-il)metil, (2-metilpiridin-3-il)metil, (3-cloropiridin-2-il)metil, (3-ciclopropilpirazol-1-il)metil, (4-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (4-metilpiridin-2-il)metil, (4-metiltiazol-2-il)metil, (4-isopropil-5-metiltiazol-2-il)metil, (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (4-isopropilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)metil, (4-bromopiridin-2-il)metil, (4-metoxipiridin-2-il)metil, (4-(trifluorometil)pirazol-1-il)metil, (4-

etoxipiridin-2-il)metil, (5-bromopiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-3-il)metil, (5-fluoropiridin-3-il)metil, (5-ciclopropilpiridin-3-il)metil, (5-metilpiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-2-il)metil, (5-metiltiazol-2-il)metil, (5-ciclopropil-2-hidroxipiridin-3-il)metil, (5-ciclopropil-2-metoxipiridin-3-il)metil, (5-clorotiofen-2-il)metil, (5-ciclopropiltiofen-2-il)metil, (5-cianotiofen-2-il)metil, (6-cloropiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-2-il)metil, (6-isopropilpiridin-2-il)metil, (6-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (6-metilpiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-3-il)metil, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (6-fenilpiridin-2-il)metil, (6-cloropiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-2-il)metil, (6-cianopiridin-2-il)metil, (6-etoxipiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-3-il)metil, (6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)metil, 2-(piridin-2-il)etil, 2-(piridin-3-il)etil, 2-(piridin-4-il)etil, 2-(4-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(5-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(3-metil-1-fenil-1,2,4-triazol-5-il)etil, 2-(1-(*p*-tolil)tetrazol-5-il)etil, 2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-(3-ciclopropilpirazol-1-il)etil, 2-(4-(trifluorometil)pirazol-1-il)etil, 2-(5-clorotiofen-2-il)-2-metoxietil, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil, (2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil, benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil, (5-fluoroindol-3-il)metil, (6-fluoroindol-3-il)metil, (6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil e adamantan-1-ilmetil.

[0101] Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_{12} alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_{12} alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_{10} alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_{10} alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_8 alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_8 alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_6 alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_6 alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^f . Em certas modalidades, R^2 é a C_2-C_6 alquenil

opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio; CN; SR^h ; $S(O)R^h$; $S(O)_2R^h$; NR^iR^j ; C_3 - C_6 cicloalquil opcionalmente substituído por um a três grupos R^k ; fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^m ; um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por halogênio; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^n . Em certas modalidades, R^2 é a C_2 - C_6 alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio; CN; SR^h ; $S(O)R^h$; $S(O)_2R^h$; NR^iR^j ; C_3 - C_6 cicloalquil; fenil; um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S. Em certas modalidades, R^2 é a C_2 - C_6 alquenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio; CN; NR^iR^j ; C_3 - C_6 cicloalquil; fenil; um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S. Em certas modalidades, R^2 é a C_2 - C_6 alquenil opcionalmente substituído por fenil. Em certas modalidades, R^2 é a C_4 - C_5 alquenil opcionalmente substituído por fenil. Em certas modalidades, R^2 é selecionado de 3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il e but-1-en-1-il. Em certas modalidades, R^2 é selecionado de (*Z*)-3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il e (*E*)-but-1-en-1-il.

[0102] Em certas modalidades, R^2 é OR^9 . Em certas modalidades, R^9 é independentemente selecionado de hidrogênio, C_1 - C_4 alquil, C_3 - C_6 cicloalquil e fenil, em que o alquil, cicloalquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R^9 é independentemente

selecionado de hidrogênio, C₁-C₄ alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil pode ser opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R⁹ é fenil opcionalmente substituído por metoxi. Em certas modalidades, R⁹ é fenil substituído por metoxi. Em certas modalidades, R² é 4-metoxifenoxi.

[0103] Em certas modalidades, R² é a C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de halogênio; OH; C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil), em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio; OH; C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil), em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil), em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₇ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de halogênio; OH; C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil), em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a

C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil), em que o alquil pode ser opcionalmente substituído por halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a seis grupos selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído por halogênio; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é a C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou fenil; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil substituído por halogênio. Em certas modalidades, R² é selecionado de 2-(2-fluoropropan-2-il)ciclopropil, ciclohexil, 2,2-dimetilciclopropil, 2-(etoxicarbonil)ciclopropil, 2-(2-hidroxipropan-2-il)ciclopropil, 2-(trifluorometil)ciclobutil, 2-metilciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclobutil, 1-(4-clorofenil)ciclopentil, 2,2,3,3-tetrametilciclopropil, 2-fenilciclopropil e 2-benzilciclopropil.

[0104] Em certas modalidades, R² é fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi, e fenoxi opcionalmente substituído por halogênio, OH ou metoxi. Em certas modalidades, R² é fenil opcionalmente substituído por halogênio ou fenoxi substituído por halogênio ou metoxi. Em certas modalidades, R² é selecionado de fenil, 2-clorofenil, 2-fluorofenil, 2-(4-metoxifenoxi)fenil, 3-clorofenil, 3-fluorofenil, 4-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil e 2-(4-fluorofenoxi)fenil.

[0105] Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h .

[0106] Em certas modalidades, cada R^h é selecionado de halogênio; OH; C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, CN, metil e metoxi; C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; oxo; fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; fenoxi em que o fenoxi opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi. Em certas modalidades, cada R^h é selecionado de C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído

por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por dois grupos selecionados de halogênio, CN e metoxi; oxo; fenil opcionalmente substituído por halogênio; fenoxi opcionalmente substituído por halogênio; e a 6 membros heteroaril contendo um heteroátomo N, em que o heteroaril é pode ser opcionalmente substituído por dois grupos selecionados de halogênio e metoxi. Em certas modalidades, cada R^h é selecionado de C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por dois grupos selecionados de halogênio, CN e metoxi; oxo; fenil opcionalmente substituído por halogênio; fenoxi opcionalmente substituído por halogênio; e a 6 membros heteroaril contendo um heteroátomo N, em que o heteroaril é substituído por dois grupos selecionados de halogênio e metoxi.

[0107] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de 4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il, 1-(2-fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-3-il, 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidin-3-il, (5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, piperidin-3-il, ((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-3-il, 1-(5-ciano-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, 1-metil-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2-il, 4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il, 4-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)morfolin-2-il, 4-(2,6-difluorobenzoil)morfolin-2-il, 4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il, 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-fenilpirrolidin-3-il, 1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il e morfolin-2-il.

[0108] Em certas modalidades, R^2 é um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^i . Em certas modalidades, R^2 é um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^i . Em certas modalidades, R^2 é um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos

selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^i . Em certas modalidades, R^2 é um heteroaril de 5 membros contendo dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^i . Em certas modalidades, R^2 é um heteroaril de 5 membros contendo dois heteroátomos selecionados de N e O, em que o heteroaril é substituído por um a três grupos R^i .

[0109] Em certas modalidades, cada R^i é selecionado de halogênio; OH; C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, CN, metil e metoxi; C_1 - C_3 alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; benzil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados de halogênio, OH, CN, metil e metoxi. Em certas modalidades, cada R^i é selecionado de halogênio; C_1 - C_4 alquil; fenil; benzil; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S; em que o alquil, fenil, benzil e heteroaril pode ser opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^i é selecionado de halogênio; C_1 - C_4 alquil; fenil; benzil; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados de N, O e S; em que o alquil, fenil e benzil pode ser opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada R^i é selecionado de halogênio; C_1 - C_4 alquil; fenil; benzil; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um heteroátomo N; em que o alquil, fenil, benzil e heteroaril pode ser opcionalmente substituído por halogênio. Em certas modalidades, cada

R^i é selecionado de C_1 - C_4 alquil, fenil, benzil, e um heteroaril de 6 membros contendo um heteroátomo N, em que o alquil, fenil e benzil podem ser opcionalmente substituídos por halogênio.

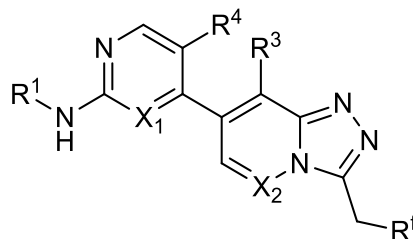
[0110] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de 1-fenil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il, 3-fenil-1*H*-pirazol-4-il, 3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-metil-5-fenilisoxazol-4-il, 3-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il, 3-(3-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 5-(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il e 1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il.

[0111] Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um

a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, metil e metoxi.

[0112] Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um heteroátomo O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um heteroátomo O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um heteroátomo O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, metil e metoxi. Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomo O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^h . Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomo O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados de halogênio, metil e metoxi. Em certas modalidades, R^2 é um heterociclil bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomo O. Em certas modalidades, R^2 é isocroman-1-il.

[0113] Em certas modalidades, R^2 é $-\text{CH}_2\text{R}^f$ (referidos compostos têm a estrutura de Fórmula **X**).



X

[0114] Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio e

halogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é halogênio. Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro. Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio e flúor. Em certas modalidades, R^3 é flúor.

[0115] Em certas modalidades, R^4 é selecionado de hidrogênio e halogênio. Em certas modalidades, R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^4 é halogênio. Em certas modalidades, R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro. Em certas modalidades, R^4 é selecionado de hidrogênio e flúor. Em certas modalidades, R^4 é flúor.

[0116] Em certas modalidades, R^3 e R^4 são selecionados de hidrogênio e halogênio. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são selecionados de hidrogênio, flúor e cloro. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são selecionados de hidrogênio e flúor. Em certas modalidades, R^3 e R^4 são hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio; e R^4 é selecionado de hidrogênio e halogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio; e R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio; e R^4 é selecionado de hidrogênio e flúor. Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio e halogênio; e R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro; e R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é selecionado de hidrogênio e flúor; e R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é selecionado de hidrogênio e halogênio, ou R^3 é selecionado de hidrogênio e halogênio e R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro, ou R^3 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro e R^4 é hidrogênio. Em certas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é selecionado de hidrogênio e flúor, ou R^3 é selecionado de hidrogênio e flúor e R^4 é hidrogênio.

[0117] Em certas modalidades, um composto dos Exemplos 1 a 570 é fornecido.

[0118] Em certas modalidades, composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X** é fornecido.

[0119] Será apreciado que certos compostos aqui descritos podem conter centros quirais ou assimétricos, e, por conseguinte, existir em diferentes formas estereoisoméricas. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos aqui descritos, incluindo, mas não se limitando a, diastereoisômeros, enantiômeros e atropisômeros, bem como misturas dos mesmos como misturas racêmicas, formam parte dos presentes compostos.

[0120] Nas estruturas aqui apresentadas, onde a estereoquímica de qualquer átomo quiral particular não é especificada, todos os estereoisômeros estão contemplados e incluídos como os compostos aqui descritos. Onde estereoquímica é especificada por uma cunha sólida ou linha tracejada representando uma configuração particular, então aquele estereoisômero é assim especificado e definido.

[0121] Será apreciado ainda que determinados compostos de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X** podem ser usados como intermediários para outros compostos de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**.

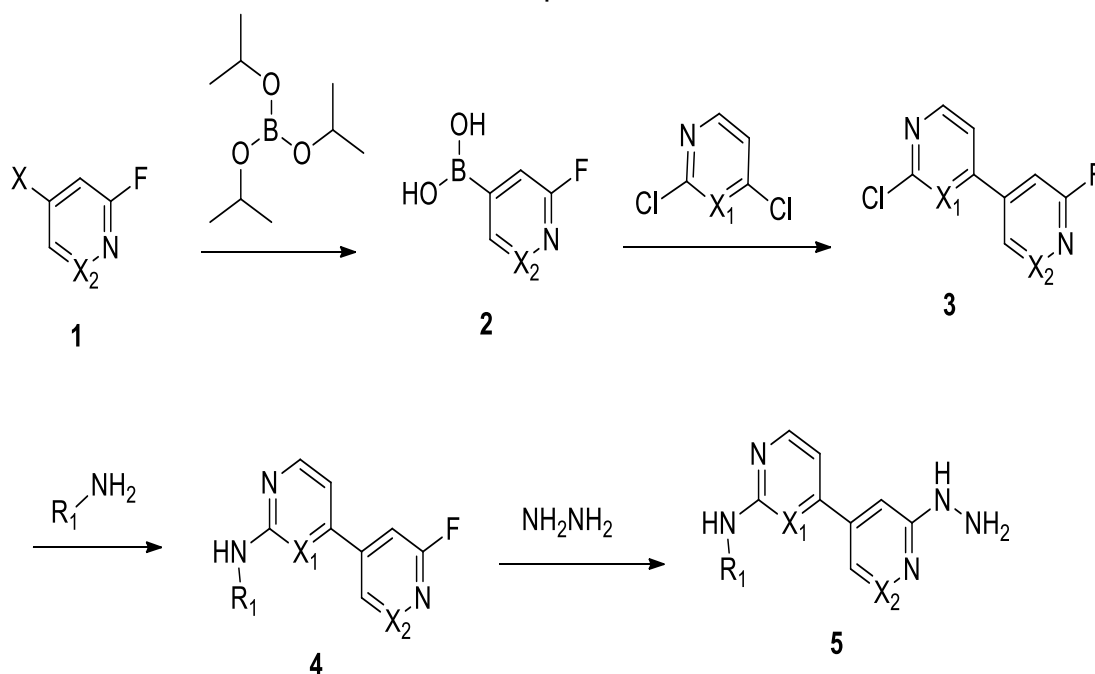
[0122] Será ainda apreciado que os compostos aqui descritos podem existir em formas solvatadas bem como não solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis água como, etanol, e semelhantes, e pretende-se que os compostos abraçar englobem ambas as formas solvatadas e não solvatadas.

SÍNTESE DE COMPOSTOS

[0123] Compostos descritos aqui podem ser sintetizados por vias sintéticas que incluem processos análogos aos bem conhecidos nas técnicas químicas, particularmente à luz da descrição contida aqui. Os materiais de partida são geralmente disponíveis de fontes comerciais como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), ou TCI (Portland, OR), ou são preparados

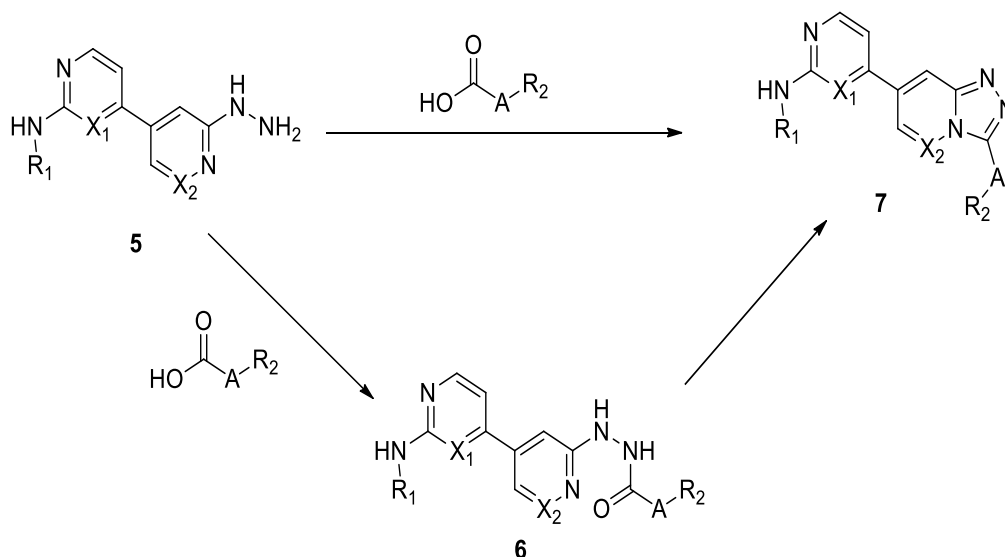
prontamente usado métodos bem conhecidos aos especialistas na técnica (por exemplo, preparados por métodos geralmente descritos em Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (ainda disponível via the Wiley InterScience® website), ou Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluindo suplementos (também disponível via o bando de dados Beilstein online)).

[0124] Para fins ilustrativos, Esquemas 1-4 mostram métodos gerais para a preparação de compostos descritos aqui, bem como intermediários chaves. Para uma descrição mais detalhada das etapas de reação individuais, ver a seção de Exemplos abaixo. Os especialistas na técnica irão apreciar que outras vias sintéticas podem ser usadas para sintetizar os compostos. Embora materiais de partida específicos e reagentes sejam descritos nos Esquemas e discutidos abaixo, outros materiais de partida e reagentes podem ser facilmente substituídos para fornecer uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Além disso, muitos dos compostos preparados pelos métodos descritos abaixo podem ainda ser modificados à luz desta divulgação usando química convencional bem conhecida dos especialistas na técnica.



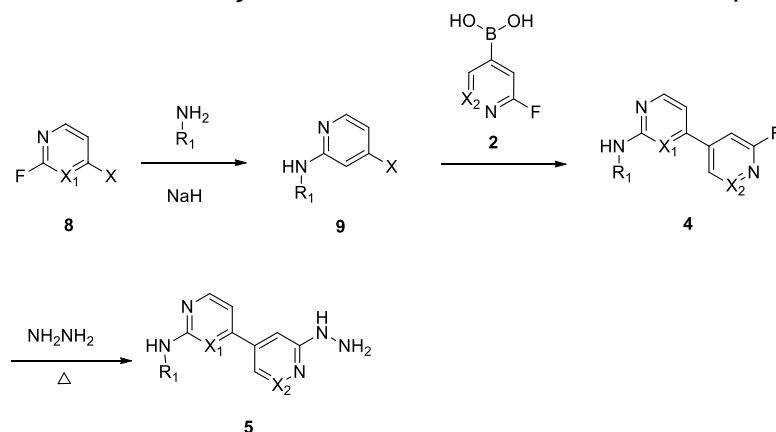
ESQUEMA 1

[0125] Esquema 1 mostra um esquema geral para a síntese de composto 5, em que X_1 , X_2 e R^1 são como definidos aqui. A síntese pode ser iniciada a partir do composto 1, em que X é Cl ou Br, análogo de 2-fluoropiridina substituído por 4-halo ou do comercialmente disponível ácido (2-fluoropiridin-4-il)borônico. Ácido (2-Fluoropiridin-4-il)borônico pode ser preparado de acordo com os métodos descritos na literatura (WO 03/000689; Bouillon, Alexandre, *et al.* "Synthesis of novel halopyridinylboronic acids and esters. Part 3: 2, or 3-Halopyridin-4-yl-boronic acids and esters." *Tetrahedron*, 58(22) (2002): pp. 4369-4373). Composto 2 pode ser submetido à uma reação de acoplamento mediada por Pd, como reação de Suzuki, com um análogo de 2,6-dicloropirimidina para fornecer o composto 3. A reação do composto 3 com uma amina apropriada sob condição de reação de Buchwald pode fornecer o intermediário 4. Reação S_NAr do composto 4 com hidrazina ou hidrazina monohidrato irá fornecer o avançado intermediário 5.

**ESQUEMA 2**

[0126] Esquema 2 mostra um esquema geral para a síntese de composto 7, em que X_1 , X_2 , R^1 e R^2 são como definidos aqui. O intermediário 5 hidrazina pode ser reagido com um ácido apropriado (alquil, alquil substituído,

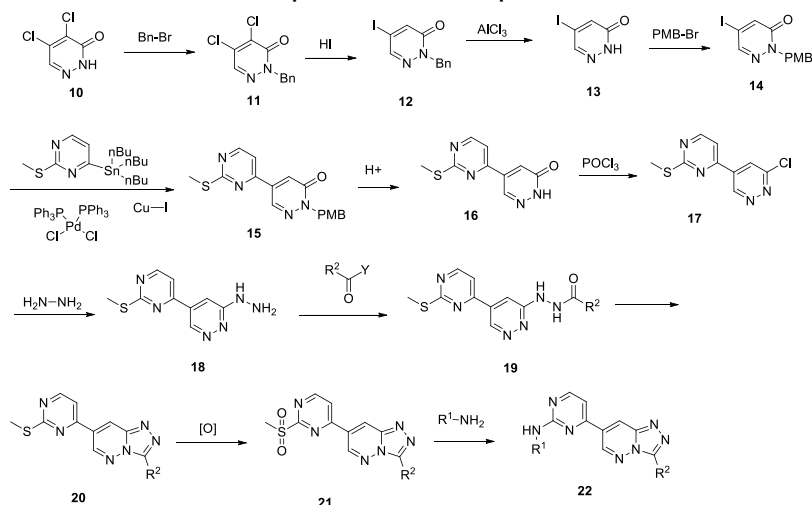
aril, heteroaril, etc.) na presença de tricloroacetona, Ph_3P e uma base orgânica, como Et_3N ou base de Hunig, como mostrado no Esquema 2, para fornecer o análogo triazolopiridina 7. Alternativamente, composto 7 pode ser preparado a partir de uma sequência de duas etapas. A primeira etapa deve realizar uma reação de acoplamento padrão do composto 5 com um ácido apropriado na presença de um agente de acoplamento, como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC"), 1,1'-carbonildiimidazol ("CDI"), etc., e a base, como Et_3N , Hunig's, *N*-metil morfolina, para fornecer a amida intermediária 6. Intermediário 6 pode então ser ciclizado na presença de um ácido, como ácido acético, com aquecimento para fornecer o análogo triazolopiridina 7. O aquecimento pode ser em condições de micro-ondas ou de refluxo, por exemplo.



ESQUEMA 3

[0127] Esquema 3 mostra um esquema geral para a síntese de composto 5, em que X_1 , X_2 , e R^1 são como definidos aqui. Neste método um análogo 4-halo-2-fluoropiridina 8, em que X é Br ou Cl , pode ser submetido à reação $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ com uma amina apropriada na presença de uma base (NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc.) para preparar composto 9. Composto 9 pode então ser submetido à uma reação de acoplamento mediada por Pd (como Suzuki) com a 2-fluoropiridil boronato ou ácido borônico 2 para fornecer o composto 4. Composto 4 pode ser tratado com hidrazina para fornecer o composto 5 como descrito no Esquema 1. Uma subsequente reação de acoplamento do composto 5 com um

ácido, e a ciclização da amida intermediária 6 pode ser conseguida como descrito para a síntese de composto 7 no Esquema 2.



ESQUEMA 4

[0128] Esquema 4 descreve o método sintético geral para a preparação de análogos [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina 22, em que R¹ e R² são como definidos aqui. Composto 13 pode ser adquirido de um vendedor ou pode ser preparado de acordo com os métodos descritos na literatura (Etapa 1: US 2006/0287323; Etapa 2: Coelho, Alberto, *et al.* "Pyridazine derivatives. Part 39: Reactivity of 5-iodopyridazine-3(2H)-ones in palladium-catalysed reactions." *Tetrahedron*. 60(52) (2004): pp. 12177-12190). Composto 13 ou o análogo protegido com *N* 14 (que pode ser preparado por uma reação do composto 13 com *p*-metoxibenzil éter-Br na presença de a base, como K₂CO₃, Cs₂CO₃, etc.) pode ser submetido à uma reação de acoplamento mediada por Pd com um derivado pirimidina estanato para preparar composto 15. Composto 15 pode ser tratado com um ácido forte, como H₂SO₄, ácido trifluoroacético ("TFA") ou combinação de TFA:H₂SO₄) concentrado para conseguir a desproteção do grupo *p*-metoxibenzil éter ("PMB") e para obter piridazinona 16. Tratamento de piridazinona 16 com POCl₃, seguido por reação de S_NAr do resultante 2-cloropiridazina 17 irá fornecer a correspondente hidrazina intermediária 18. Esta hidrazina intermediária 18 pode ser submetida à uma reação de acoplamento

com um cloreto ácido apropriado na presença de uma base, como Et₃N, Hunig's, etc.) para preparar o análogo amida 19. Alternativamente, a hidrazina intermediária 18 pode ser submetida à uma reação de acoplamento com um ácido apropriado na presença de um reagente de acoplamento, como EDC, para preparar composto 19. O fechamento do anel do composto 19 pode ser conseguido por aquecimento deste em um solvente apropriado com ou sem um ácido, como ácido acético. Oxidação do grupo SMe no composto 20 com um agente de oxidação como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico ("*m*-CPBA"), seguido pela reação S_NAR da resultante sulfona 21 pode gerar o totalmente elaborado análogo de [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina 22.

[0129] Na preparação de compostos de Fórmula I, a proteção de funcionalidade remotas (por exemplo, aminas primárias ou secundárias, etc.) dos intermediários pode ser necessária. A necessidade de tal proteção variará dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. Grupos de proteção de amino apropriados (NH-Pg) incluem acetil, trifluoroacetil, t-butiloxicarbonil ("Boc"), benziloxicarbonil ("CBz") e 9-fluorenilmetileneoxicarbonil ("Fmoc"). A necessidade para a referida proteção é prontamente determinada por um especialista na técnica. Para uma descrição geral dos grupos de proteção e seus usos, ver T. W. Greene, *et al.* Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

MÉTODOS DE SEPARAÇÃO

[0130] Pode ser vantajoso separar produtos de reação de outros e/ou dos materiais de partida. Os produtos desejados de cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados (doravante separados) até ao grau desejado de homogeneidade pelas técnicas comuns na especialidade. Normalmente tais separações envolvem a extração multifásica, a cristalização a partir de um solvente ou mistura de solventes, destilação, sublimação, ou cromatografia. A cromatografia pode envolver qualquer número de métodos

incluindo, por exemplo: fase normal de fase inversa; por exclusão de tamanho; troca iônica; métodos de cromatografia líquida de alta, média e baixa pressão e aparelhos; analítica de pequena escala; cromatografia de leite em movimento simulado ("SMB") e fina preparativa ou de camada espessa, bem como técnicas de cromatografia de camada fina em pequena escala, e flash. Um especialista na técnica irá aplicar as técnicas mais prováveis para obter a separação desejada.

[0131] As misturas diastereoisoméricas podem ser separadas nos seus diastereoisômeros individuais na base das suas diferenças físico-químicas por métodos bem conhecidos dos especialistas na técnica, como por cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiômeros podem ser separados convertendo a mistura enantiomérica numa mistura diastereoisomérica por reação com um composto ativo opticamente apropriado (por exemplo, como auxiliar quiral de um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereoisômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereoisômeros individuais nos enantiômeros puros correspondentes. Os enantiômeros podem também ser separados por utilização de uma coluna de cromatografia líquida de alta eficiência quiral ("HPLC").

[0132] Um único estereoisômero, por exemplo, um enantiômero, substancialmente livre de seu estereoisômero pode ser obtido por resolução da mistura racêmica utilizando um método como a formação de diastereoisômeros usando agentes de resolução opticamente ativos (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr. 113(3) (1975): pp. 283-302). As misturas racêmicas dos compostos quirais aqui descritos podem ser separadas e isoladas por qualquer método adequado, incluindo: (1) formação de sais diastereoisoméricos iônicos como compostos quirais e separação por

cristalização fracionada ou outros métodos, (2) formação de compostos diastereoisoméricos com reagentes derivatizantes quirais, separação dos diastereoisômeros, e a conversão para os estereoisômeros puros, e (3) separação dos estereoisômeros substancialmente puros ou enriquecidos diretamente sob condições quirais. Ver: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

[0133] Sob o método (1), sais diastereoisoméricos podem ser formados por reação de bases quirais enantiomericamente puras como brucina, quinina, efedrina, estriquinina, α -metil- β -feniletilamina (amfetamina), e semelhantes com compostos assimétricos contendo funcionalidade ácida, como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoisoméricos podem ser induzidos para separar por cristalização fracional ou cromatografia iônica. Para separação dos isômeros ópticos de compostos amino, adição de ácidos carboxílicos ou sulfônico quirais, como ácido camforsulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico, ou ácido láctico, pode resultar na formação dos sais diastereoisoméricos.

[0134] Alternativamente, pelo método (2), o substrato a ser resolvido é reagido com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereoisoméricos (Eliel, E. e Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Compostos diastereoisoméricos podem ser formados por reação de compostos assimétricos com reagentes derivatizantes quirais enantiomericamente puros, como derivados de mentil, seguido por separação dos diastereoisômeros e hidrólise para gerar o enantiômero puro ou enriquecido. Um método para determinar a pureza óptica envolve preparar ésteres quirais, como um éster mentil, por exemplo, (-) mentil cloroformato na presença de base, ou éster de Mosher, α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III, Peyton. "Resolution of (\pm)-5-

Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity.” J. Org. Chem. Vol. 47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), da mistura racêmica, e analisar o espectro ^1H NMR para a presença de dois enantiômeros ou diastereoisômeros atropisoméricos. Diastereoisômeros estáveis de compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia de fase normal e reversa seguindo os métodos para a separação de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111).

[0135] Pelo método (3), a mistura racêmica dos dois enantiômeros pode ser separada por cromatografia usando uma fase estacionária quiral (Lough, W.J., Ed. Chiral Liquid Chromatography. New York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, *et al.* “Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase.” J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Enantiômeros enriquecidos ou purificados podem ser distinguidos pelos métodos utilizados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, como rotação óptica e dicroísmo circular.

AValiação Biológica

[0136] Determinação da atividade de atividade ERK do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X é possível por um número direto e indireto de métodos de detecção. Certos compostos exemplares descritos aqui foram avaliados para seus ensaio de inibição de ERK (Exemplo biológico 1). A faixa de atividades de ligação a ERK foi menos do que 10 nM (nanomolar) a menos do que cerca de 1 μM (micromolar). Um ensaio de função baseado em célula (exemplo biológico 2) foi usado para determinar o efeito de inibidores de ERK em uma sinalização a jusante por avaliação da fosforilação de P90RSK.

ADMINISTRAÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

[0137] Os compostos descritos aqui podem ser administrados por qualquer via conveniente apropriada para a condição a ser tratada. As vias

apropriadas incluem oral, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, topical (incluindo buccal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

[0138] Os compostos podem ser administrados em qualquer forma de administração conveniente, por exemplo, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, xaropes, sprays, supositórios, géis, emulsões, adesivos, etc. Tais composições podem conter componentes convencionais nas preparações farmacêuticas, por exemplo, diluentes, veículos, modificadores de pH, adoçantes, agentes de volume, e outros agentes ativos. Se a administração parenteral for desejada, as composições serão estéreis e numa forma de solução ou suspensão adequada para injeção ou infusão.

[0139] Uma formulação típica é preparada através da mistura de um composto aqui descrito e um veículo ou excipiente. Veículos e excipientes adequados são bem conhecidos dos especialistas 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; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações podem também incluir um ou mais tampões, agentes estabilizantes, surfactantes, agentes umectantes, agentes lubrificantes, emulsionantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de processamento, corantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para proporcionar uma apresentação elegante da droga (ou seja, um composto aqui descrito ou composição farmacêutica do mesmo) ou auxiliar na fabricação do produto farmacêutico (ou seja, medicamento).

[0140] Uma modalidade inclui uma composição farmacêutica compreendendo composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X** ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outra modalidade fornece uma composição farmacêutica compreendendo composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X** ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

MÉTODOS DE TRATAMENTO COM COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0141] Também são fornecidos métodos para tratar ou prevenir doença ou condição pela administração de um ou mais compostos descritos aqui, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade, um método para tratar a doença hiperproliferativa em um mamífero compreendendo administrar a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ao mamífero é fornecido.

[0142] Outra modalidade fornece um método de tratar ou prevenir câncer em um mamífero em necessidade do referido tratamento, em que o método compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0143] Outra modalidade fornece um método de tratar ou prevenir dor em um mamífero em necessidade do referido tratamento, em que o método compreende administrar ao referido mamífero a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0144] Outra modalidade fornece um método de tratar ou prevenir

um distúrbio inflamatório em um mamífero em necessidade do referido tratamento, em que o método compreende administrar ao referido mamífero a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0145] Outra modalidade fornece método de inibição da atividade de proteína quinase ERK em uma célula compreendendo tratar a célula com um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0146] Outra modalidade fornece método de inibição da atividade de proteína quinase ERK em uma célula compreendendo tratar a célula com um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma quantidade eficaz para atenuar ou eliminar atividade de ERK quinase.

[0147] Outra modalidade fornece método de inibição da atividade de proteína quinase ERK em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo a etapa de administrar ao referido paciente um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0148] Outra modalidade fornece um método de tratar ou melhorar a gravidade de um distúrbio hiperproliferativo em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente a composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0149] Outra modalidade fornece um método de tratar ou melhorar a gravidade de um distúrbio hiperproliferativo em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo co-administrar ao referido paciente um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero,

tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com pelo menos um outro agente quimioterápico usado para tratar ou aliviar o distúrbio hiperproliferativo.

[0150] Outra modalidade fornece um método de tratar ou melhorar a gravidade de dor em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0151] Outra modalidade fornece um método de tratar ou melhorar a gravidade de um distúrbio inflamatório em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente um composto de acordo com a Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0152] Em outra modalidade, um método para tratar ou prevenir uma doença ou distúrbio modulado por ERK, compreendendo administrar a um mamífero em necessidade do referido tratamento uma quantidade eficaz do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Exemplos de referidas doenças e distúrbios incluem, entre outras, doenças hiperproliferativas, como câncer, e dor ou doenças inflamatórias.

[0153] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença hiperproliferativa. Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula **I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX** ou **X**, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0154] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula **I,**

II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de dor.

[0155] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória.

[0156] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de doenças hiperproliferativas. Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de câncer.

[0157] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de dor.

[0158] Outra modalidade fornece o uso do composto de Fórmula I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX ou X, ou um estereoisômero, tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de doenças inflamatórias.

[0159] Em certas modalidades, a doença hiperproliferativa é câncer. Em certas modalidades, o câncer pode ser selecionado de mama, ovário, cérvix, próstata, testículos, trato genitourinário, esôfago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estômago, pele, queratoacantoma, pulmão, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, NSCLC, carcinoma de células pequenas, adenocarcinoma pulmonar, osso, cólon, adenoma, pâncreas, adenocarcinoma, tireoide, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de bexiga,

carcinoma hepático e das passagens biliares, carcinoma renal, distúrbios mieloides, distúrbios linfoides, células peludas, cavidade bucal e faringe (oral), lábios, língua, boca, faringe, intestino delgado, cólon-retos, intestino grosso, reto, cérebro e sistema nervoso central, Hodgkin e leucemia. Em certas modalidades, o distúrbio de câncer é melanoma. Em certas modalidades, o câncer é câncer pancreático. Em certas modalidades, o câncer é câncer de tireoide. Em certas modalidades, o câncer é câncer colorretal. Em certas modalidades, o câncer é câncer de pulmão. Em certas modalidades, o câncer é câncer de mama. Em certas modalidades, o câncer é câncer ovariano. Em certas modalidades, o câncer é leucemia mieloide aguda. Em certas modalidades, o câncer é leucemia mielomonocítica crônica. Em certas modalidades, o câncer é leucemia mieloide crônica. Em certas modalidades, o câncer é mieloma múltiplo. Em certas modalidades, o câncer é leucemia mieloide.

[0160] Em certas modalidades, o distúrbio inflamatório pode ser selecionado de artrite, dor lombar, doença intestinal inflamatória, e reumatismo.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[0161] Os compostos aqui descritos e estereoisômeros, sais e tautômeros farmacologicamente aceitáveis podem ser empregados sozinhos ou em combinação com outros agentes terapêuticos para o tratamento. Os compostos aqui descritos podem ser utilizados em combinação com uma ou mais drogas adicionais, por exemplo um agente anti-hiperproliferativo (ou anticâncer) que funciona através da ação sobre uma proteína alvo diferente. O segundo composto da formulação de combinação ou regime de dosagem farmacêutica tem preferencialmente atividades complementares ao composto aqui descrito, de tal forma que eles não afetem adversamente cada outro. Tais moléculas estão adequadamente presentes em combinação em quantidades que são eficazes para a finalidade pretendida. Os compostos podem ser administrados em conjunto em uma composição farmacêutica unitária ou

separadamente e, quando administrados separadamente isto pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Tal administração sequencial pode ser próxima no tempo ou remota no tempo.

EXEMPLOS

[0162] Para fins ilustrativos os seguintes exemplos são incluídos. No entanto, deve ser entendido que estes exemplos não limitam a invenção e pretendem apenas sugerir um método de praticar a invenção. Especialistas na técnica reconhecerão que as reações químicas descritas aqui podem ser prontamente adaptadas para preparar um número de outros compostos descritos aqui, e métodos alternativos para preparar os compostos são considerados como estando dentro do escopo desta invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados podem ser realizadas de modo bem-sucedido por modificações aparentes aos especialistas na técnica, por exemplo, ao apropriadamente proteger grupos interferentes, utilizando outros reagentes apropriados conhecidos na técnica além daqueles descritos e/ou realizando modificações de rotina das condições da reação. Alternativamente, outras reações divulgadas aqui ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para a preparação de outros compostos descritos aqui.

[0163] Nos Exemplos descritos abaixo, salvo se indicado de outro modo todas as temperaturas são estabelecidas em graus Celsius. Reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, ou TCI, e foram usados sem outra purificação salvo se indicado de outro modo.

[0164] As reações estabelecidas abaixo foram genericamente sob uma pressão positiva de nitrogênio ou argônio ou com um tubo de secagem (salvo se indicado de outro modo) em solventes anidros, e os frascos de reação foram tipicamente encaixados com tampas de borracha para a introdução de substratos e reagentes através de seringas. A vidraria foi seca em forno e/ou seca por calor.

[0165] A cromatografia em coluna foi realizada em um sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) tendo uma coluna de sílica gel ou um cartucho de sílica SepPak (Waters) (salvo se indicado de outro modo). Os espectros de ^1H NMR foram registrados em um instrumento Varian operando a 400 MHz. Os espectros ^1H -NMR foram obtidos como soluções de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 , CD_3CN (reportados em ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) ou solvente residual (CDCl_3 : 7,26 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 2,50 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2,05 ppm; C_6D_6 : 7,16 ppm; CD_3CN : 1,94 ppm) como o padrão de referência. Quando multiplicidades de pico são reportadas, as seguintes abreviaturas são usadas: s (singlete), d (dublete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), br (amplo), dd (duplo dublete), dt (duplo triplete). Constantes de acoplamento, quando apresentadas são reportadas em Hertz (Hz).

EXEMPLO BIOLÓGICO 1

ENSAIO ENZIMÁTICO DE ERK-2

[0166] Compostos foram testados em um ensaio enzimático usando ERK-2 humana (quinase ativada por mitógeno 1), expressa de modo recombinante como uma proteína de fusão n-terminal 6-His em *E. coli* e correspondendo a um aa 8-360. O substrato usado foi o peptídeo Omnia fluorescente S/T17 (Invitrogen of Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Compostos de teste foram diluídos em dimetilsulfóxido ("DMSO") em diluições seriais de 3 vezes em concentrações finais de 100x. Em adição ao composto, o ensaio continha 50 mM HEPES [pH 7,3], 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0,005% Triton-X100, 5 nM ERK-2 enzyme, 6,25 μM S/T17 peptídeo substrato e 25 μM ATP (correspondente ao K_m observado) para um volume total de reação de 25 μL . O ensaio foi realizado em temperatura ambiente em uma placa de polipropileno de 384 poços (Nunc, Inc of Naperville, IL; Cat. 267462) coletando dados a cada 50 segundos por aproximadamente 30 minutos em um leitor de placa Envision (PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA); Excitação 340 nm/Emissão 495 nm. Os

dados coletados de cada poço foram ajustados a uma linha reta e as taxas resultantes foram usadas para calcular o percentual de controle. O percentual de controle foi representado graficamente contra a concentração do composto e os valores de IC₅₀ foram determinados usando um ajuste de quatro parâmetros. A Tabela 1 contém dados representativos dos Exemplos divulgados aqui. A IC₅₀ reportada na Tabela 1 pode ser de um ensaio único ou a média de vários ensaios. Exemplos 1-570 foram testados no ensaio acima e demonstraram ter uma IC₅₀ de menos do que 1 µM. Exemplos 1-130, 133-135, 137-210, 212-386, 388-418, 420-511, 513-562 e 564-570 (562 dos 570 exemplos) foram testados no ensaio acima e demonstraram ter uma IC₅₀ de menos do que 100 nM. Muitos dos Exemplos (507 dos 570) foram testados no ensaio acima e demonstraram ter uma IC₅₀ de menos do que 10 nM.

EXEMPLO BIOLÓGICO 2

ENSAIO DE FOSFORILAÇÃO DE P90RSK(SER380) CELULAR

[0167] A inibição de fosforilação de P90RSK(Ser380) estimulada por PMA foi determinada pelo seguinte ensaio *in vitro* de mecânica celular, que compreende a incubação de células com um composto por 1,5 horas e quantificar o sinal fluorescente de pP90RSK(Ser380) em células fixadas e normalizar o sinal para GAPDH.

[0168] As células HepG2 foram obtidas de ATCC (Manassas, Virginia) e crescidas em DMEM suplementado com 10% soro bovino fetal. as células foram plaqueadas em placas de 96 poços a 35.000 células/poço e deixas ligar durante a noite a 37°C/5% CO₂. Os compostos diluídos foram então adicionados em uma concentração final de 0,5% DMSO. Depois de 1,5 horas de incubação do composto, as células foram estimuladas com a adição de forbol 12-miristato 13-acetato ("PMA") em uma concentração final de 100 ng/mL; a estimulação de PMA foi uma incubação de 30 minutos a 37°C/5% CO₂. Depois da estimulação com PMA de 30 minutos, as células foram lavadas com salina

tamponada em fosfato ("PBS") e fixadas em 3,7% formaldeído em PBS em temperatura ambiente por 15-20 minutos. Isto foi seguido por outra lavagem em PBS e então a permeabilização em 100% MeOH em temperatura ambiente por 10-15 minutos. Após a incubação de permeabilização, as células foram lavadas em PBS/0,05% Tween-20, seguido por um bloqueio em tampão de bloqueio Odyssey (LI-COR Biosciences) durante pelo menos 1 hora. Anticorpos para P90RSK(Ser380) fosforilado (Cell Signaling #9335, monoclonal de coelho) e GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, monoclonal de camundongo) foram adicionados às células e incubados durante a noite a 4°C. O anticorpo pP90RSK(Ser380) foi usado em uma diluição 1:250; GAPDH foi usado em uma diluição 1:10.000. Após a lavagem com PBS/0,05% Tween-20, as células foram incubadas com anticorpos secundários marcados de modo fluorescente (Anti-rabbit-Alexa Flour680, Invitrogen Cat#A21109; Anti-camundongo-IRDye800CW, Rockland Inc. Cat#610-131-121) por 1 hora. Ambos os anticorpos secundários foram usados em uma diluição 1:1000. As células foram então lavadas e analisadas para fluorescência em ambos os comprimentos de onda usando o sistema de imagem infravermelho Odyssey (LI-COR Biosciences). O sinal de P90RSK(Ser380) fosforilada foi normalizado para o sinal de GAPDH. A Tabela 1 contém dados representativos dos Exemplos divulgados aqui. A IC₅₀ reportada na Tabela 1 pode ser de um ensaio único ou a média de vários ensaios.

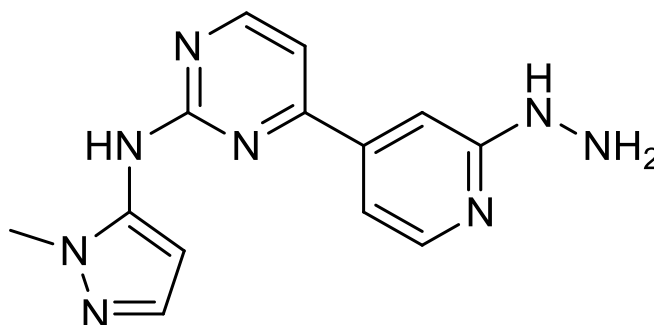
[0169] Tabela 1 contém Exemplos testados nos ensaios acima:

TABELA 1

Exemplo #	Exemplo biológico 1 IC ₅₀ (nM)	Exemplo biológico 2 IC ₅₀ (nM)
Exemplo 35	0,8	17
Exemplo 40	3,3	6,5
Exemplo 49	0,8	6,6
Exemplo 51	2,6	8,9
Exemplo 57	0,5	4,6
Exemplo 67	2,8	7,5
Exemplo 84	3,2	15,7
Exemplo 108	3,4	38,2

Exemplo #	Exemplo biológico 1 IC ₅₀ (nM)	Exemplo biológico 2 IC ₅₀ (nM)
Exemplo 111	2,9	27,9
Exemplo 112	17	861,8
Exemplo 113	3,4	38
Exemplo 115	2,8	8,3
Exemplo 116	3,3	19,3
Exemplo 121	0,9	34,7
Exemplo 123	2,8	25,6
Exemplo 131	223,7	2377,1
Exemplo 132	197,4	>5000
Exemplo 136	171,3	
Exemplo 140	7,5	485,6
Exemplo 150	2,8	39,2
Exemplo 163	2,4	20,7
Exemplo 169	2,7	30
Exemplo 192	6	37,5
Exemplo 195	24,9	39,7
Exemplo 211	171,6	
Exemplo 258	5,7	177,7
Exemplo 275	1,5	20
Exemplo 276	0,9	51,7
Exemplo 278	0,8	67,6
Exemplo 279	0,6	51,9
Exemplo 295	0,4	116,8
Exemplo 306	1,8	63, 7
Exemplo 307	3,5	32,2
Exemplo 317	0,9	35,8
Exemplo 377	5,4	82,9
Exemplo 379	2,4	24, 7
Exemplo 387	116,8	
Exemplo 396	3,3	35,4
Exemplo 398	3	15,5
Exemplo 402	0,6	27,4
Exemplo 403	0,9	18,6

Exemplo #	Exemplo biológico 1 IC ₅₀ (nM)	Exemplo biológico 2 IC ₅₀ (nM)
Exemplo 411	11	606, 7
Exemplo 419	134,8	
Exemplo 467	1,8	3351
Exemplo 493	0,8	116,7
Exemplo 512	171, 7	>5000
Exemplo 563	660	>5000

EXEMPLO A**4-(2-HIDRAZINILPIRIDIN-4-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA**

[0170] Etapa 1: A uma solução de tolueno anidro e tetra-hidrofurano ("THF") (4:1, 250 mL) foram adicionados 4-bromo-2-fluoropiridina 1 (30,0 g, 0,17 mol) e tri-isopropil borato (38,4 g, 0,20 mol). A mistura foi resfriada até -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. Em seguida, *n*-butil-lítio (80 mL, 0,20 mol) (2,5 M em hexanos) foi adicionado sob gotejamento durante 30 minutos, seguido por agitação na mesma temperatura por mais 30 minutos. A mistura foi finalmente aquecida até -20 °C durante 1 hora. Cromatografia de camada fina ("TLC") (éter de petróleo ("PE"):acetato de etila ("EtOAc") = 1:1) indicou que o material de partida foi consumido. A mistura de reação foi acidificada até um pH de 2 com 3N HCl (50 mL) e em seguida agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura foi particionada entre EtOAc (150 mL) e água (150 mL). A camada orgânica foi isolada, lavada com água, salmoura, seca em MgSO₄ anidro, em seguida filtrada e evaporada para fornecer ácido (2-fluoropiridin-4-il)borônico (22,0 g, 91%) como um sólido.

[0171] Etapa 2: A uma solução de dioxano e água (5:1, 300 mL) foi

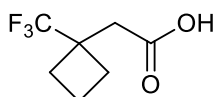
adicionado ácido (2-fluoropiridin-4-il)borônico (20,0 g, 141,94 mmol), 2,4-dicloropirimidina (22,2 g, 149,03 mmol), carbonato de cério (69,3 g, 212,90 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (5,2 g, 7,1 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90 °C com agitação sob uma atmosfera de nitrogênio por 4 horas. TLC (PE:EtOAc = 5:1) indicou que o material de partida foi consumido. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, e em seguida o filtrado foi particionado entre EtOAc (200 mL) e água (100 mL). Após a separação, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (PE:EtOAc = 20:1 a cerca de 5:1) para fornecer 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (15,0 g, 50%) como um sólido.

[0172] Etapa 3: A uma solução de dioxano (150 mL) foi adicionado 2-cloro-4-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidina (15,0 g, 72,1 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (7,6 g, 79,3 mmol), carbonato de cério (35,3 g, 108,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,6 g, 7,2 mmol) e xantphos (8,3 g, 14,4 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas. TLC (PE:EtOAc = 5:1) indicou que o material de partida foi consumido. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e filtrada por um leito de Celite®. O filtrado foi em seguida particionado entre EtOAc (200 mL) e água (100 mL). Após a separação, a camada orgânica foi lavada com água, salmoura, seca em MgSO₄ anidro, filtrada, concentrada e em seguida purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (PE:EtOAc = 10:1 a cerca de 1:1) para fornecer 4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (14,5 g, 74%) como um sólido.

[0173] Etapa 4: Ao isopropanol (50 mL) foi adicionada 4-(2-fluoropiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (14,5 g, 53,7 mmol) e hidrazina hidratada (9,47 g, 161,1 mmol, 85%). A mistura foi aquecida a 100 °C com agitação por 6 horas. LC/MS indicou que o material de partida foi consumido. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, em seguida concentrada para gerar um resíduo sólido que foi triturado com água gelada (50

mL) e diclorometano (50 mL). O material residual foi em seguida seco para fornecer 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (11,7 g, 77%) como sólido. ¹H NMR ((CD₃)₂SO, 400 MHz) δ 9,56 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,70 (s, 3H).

EXEMPLO B



ÁCIDO 2-(1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOBUTIL)ACÉTICO

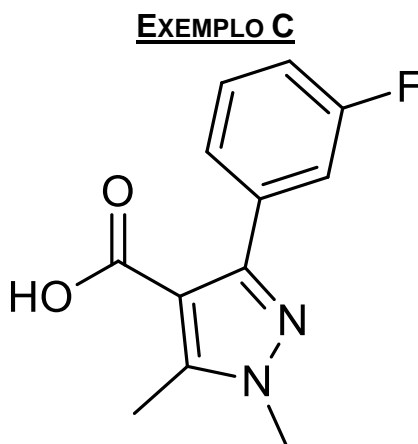
[0174] Etapa 1: Hidreto de alumínio e lítio (5,46 mL, 5,46 mmol) foi lentamente adicionado ao metil 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxilato (0,829 g, 4,55 mmol) em THF (5 mL, 4,55 mmol) a 0 °C. Este foi em seguida agitado por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi extinta a 0 °C com água (1 mL), em seguida 2N NaOH (1 mL), e em seguida água (1 mL) novamente. A mistura foi agitada por 5 minutos em temperatura ambiente e em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado para gerar (1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (0,70 g, 4,54 mmol, 99,8% de rendimento).

[0175] Etapa 2: Uma mistura de (1-(trifluorometil)ciclobutil)metanol (0,70 g, 4,54 mmol), metanosulfônico anidreto (0,949 g, 5,45 mmol) e trietilamina ("TEA") (d. 0,726) (0,950 mL, 6,81 mmol) em diclorometano ("DCM") (9,08 mL, 4,54 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi trabalhada com Na₂CO₃ saturado e DCM para gerar (1-(trifluorometil)ciclobutil)metil metanosulfonato (0,851 g, 3,66 mmol, 80,7% de rendimento).

[0176] Etapa 3: Uma mistura de (1-(trifluorometil)ciclobutil)metil metanosulfonato (0,851 g, 3,66 mmol) e cianosódico (0,269 g, 5,50 mmol) em DMSO (d = 1,101) (7,33 mL, 3,66 mmol) foi agitada em 70 °C durante a noite. A mistura foi trabalhada com éter e água. Os orgânicos foram extraídos duas vezes

com éter e secos com salmoura e em seguida Mg_2SO_2 . Este foi concentrado para gerar 2-(1-(trifluorometil)ciclobutil)acetonitrila (0,315 g, 1,93 mmol, 52,7% de rendimento).

[0177] Etapa 4: Uma mistura de 2-(1-(trifluorometil)ciclobutil)acetonitrila (0,315 g, 1,93 mmol) em NaOH (3 mL, 18,0 mmol) e EtOH (6 mL, 1,93 mmol) foi aquecida até refluxo durante a noite. A mistura foi trabalhada com 2 N HCl e DCM. Os orgânicos foram extraídos duas vezes com DCM, lavados com salmoura e secos com Na_2SO_4 . Este foi em seguida concentrado para gerar ácido 2-(1-(trifluorometil)ciclobutil)acético (0,169 g, 0,928 mmol, 48,1% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2,50 (s, 2H), 1,99 (m, 6H).



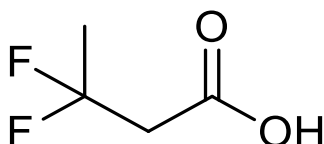
ÁCIDO 3-(3-FLUOROFENIL)-1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-CARBOXILIC

[0178] Etapa 1: (Z)-Etil 3-(metilamino)but-2-enoato (0,500 g, 3,49 mmol) e 3-fluorobenzonitrila (4,23 g, 34,9 mmol) foram colocados em dimetilacetamida ("DMA") (2 mL) e aquecidos a 120 °C durante a noite, resfriados até temperatura ambiente, filtrados por Celite®, trabalhados com água e EtOAc e em seguida purificados por cromatografia em coluna usando 500:10 DCM:MeOH para gerar etil 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato (0,66 g, 72,06% de rendimento).

Etapa 2: Etil 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato (0,50 g, 1,9

mmol) foi colocado em 3:1 THF:água. LiOH (5,7 mL, 5,7 mmol) foi em seguida adicionado, e a mistura foi agitada por 24 horas em temperatura ambiente. A mistura foi ajustada para pH 3 com 1M HCl, e extraída com EtOAc para gerar ácido 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,4 g, 90% de rendimento).

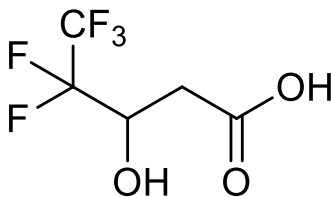
EXEMPLO D



ÁCIDO 3,3-DIFLUOROBUTANOICO

[0179] Um tubo de vidro de pressão vedável tube foi carregado com etil 3,3-difluorobutanoato (100 mg, 0,657 mmol) e uma mistura de concentrada HCl:ácido acético glacial (2 mL, 1:1). O tubo foi fechado com uma tampa de Teflon e aquecido até 80 °C por 18 horas. A mistura foi deixada resfriar até temperatura ambiente e em seguida para 0 °C. A mistura de reação foi transferida a um funil de separação, diluída com 5% MeOH:DCM (25 mL) e lavada com água (2 X 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer ácido 3,3-difluorobutanoico (40 mg, 49,0% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,988 (t, J=14,055 Hz, 2H), 1,80 (t, J=18,74 Hz, 3H).

EXEMPLO E



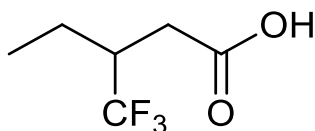
ÁCIDO 4,4,5,5,5-PENTAFLUORO-3-HIDROXIPENTANOICO

[0180] Etapa 1: Etil 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxipentanoato foi preparado como descrito em Jagodzinska, Monika, *et al.* "Studies on a three-step preparation of β-fluoroalkyl acrylates from fluoroacetic esters." Tetrahedron. Vol.

63, No. 9 (2007): pp. 2042-2046. A uma solução de etil 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxopentanoato (2,00 g, 8,54 mmol) em tolueno (61,0 mL, 8,54 mmol) a 0 °C sob N₂ foi adicionado NaBH₄ (0,339 g, 8,97 mmol) em pequenas porções. A mistura foi em seguida deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada por 3,5 horas. A mistura foi novamente resfriada até 0 °C e extinta com 1 N HCl. As fases foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer etil 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxipentanoato (1,79 g, 88,7% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,602 (m, 1H), 4,23 (q, J=7,027 Hz, 2H), 3,55 (d, J=5,856 Hz, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 1,301 (t, J=7,418 Hz, 3H).

[0181] Etapa 2: Um tubo de vidro de pressão vedável foi carregado com uma solução do bruto de etil 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxipentanoato (400 mg, 1,69 mmol) em uma mistura de ácido acético e HCl concentrado (1:1, 4 mL). O tubo foi tampado com uma tampa de rosca de Teflon, e a mistura foi aquecida a 80 °C durante a noite. A mistura foi resfriada até 0 °C, diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com água (4 X). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o bruto como um óleo. Este foi dissolvido em 1 N NaOH (30 mL) e lavado com EtOAc (3 X 10 mL). A camada aquosa básica foi separada, tornada ácida com 1 N HCl e extraída em EtOAc (3 X 10 mL). Os orgânicos ácidos foram combinados, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer ácido 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-hidroxipentanoico (240 mg, 68% de rendimento) como um sólido. ¹H MR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,627-4,540 (m, 1H), 2,875-2,79 (m, 2H).

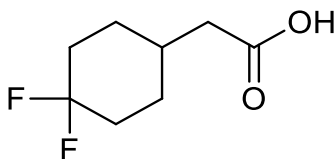
EXEMPLO F



ÁCIDO 3-(TRIFLUOROMETIL)PENTANOICO

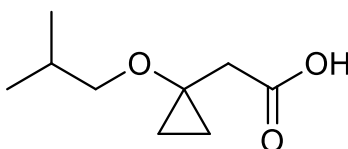
[0182] Etapa 1: Uma solução de etil 2-(trifenilfosforanilidene)acetato (15 g, 44 mmol) em diclorometano (26 mL, 40 mmol) foi resfriada até 0 °C e tratada com 1,1,1-trifluorobutan-2-ona (5 g, 40 mmol). A mistura foi agitada em 0 °C por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada em vácuo (banho-maria abaixo de 10 °C e vácuo em 170 Torr). Com a concentração Ph_3PO começou a precipitar. Os sólidos foram filtrados lavando com Et_2O . O filtrado coletado foi tratado com Et_2O (20 mL), e os sólidos formados decantaram. O isolado líquido foi submetido à destilação fracional (banho de óleo a 45-50 °C vácuo em 300 Torr) para fornecer uma mistura de isômeros *E* e *Z* de etil 3-(trifluorometil)pent-2-enoato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,269 (s, 1H), 4,23 (q, $J=7,027$ Hz, 2H), 2,72-2,663 (m, 2H), 1,317 (t, $J=7,027$, 3H), 1,208 (t, $J=7,027$ Hz, 3H).

[0183] Etapa 2: A uma suspensão de 10% paládio em carbono ativado (úmido) (1,1 g, 1,0 mmol) em EtOH (20 mL) sob N_2 foi adicionada uma solução de isômeros *E* e *Z* de etil 3-(trifluorometil)pent-2-enoato em MeOH (10 mL). A mistura foi purgada sob N_2 (3 ciclos) e preenchida de volta com H_2 . A mistura foi em seguida agitada em balão de H_2 por 8 horas. A mistura foi filtrada por uma almofada de Celite®, e o bolo de Celite® foi lavado bem com mais EtOH. O filtrado coletado foi tratado com hidróxido de lítio hidratado (1,1 g, 25 mmol) em água (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída com água (100 mL) e ajustada para pH 12 com 1 N NaOH. A mistura foi lavada com EtOAc (2 X 60 mL), e a camada aquosa básica foi tornada ácida com 2 N HCl em seguida particionada com DCM (3 X 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer ácido 3-(trifluorometil)pentanoico como um óleo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,69-2,629 (m, 2H), 2,481-2,412 (m, 1H), 1,813-1,709 (m, 1H), 1,582-1,473 (m, 1H), 1,281-1,231 (m, 1H), 1,019 (t, $J=8,589$ Hz, 3H).

EXEMPLO G**ÁCIDO 2-(4,4-DIFLUOROCICLOHEXIL)ACÉTICO**

[0184] Etapa 1: Metil 2-(4,4-difluorociclohexil)acetato foi preparado de acordo com um método descrito em Publicação de Pedido de Patente US2008/0019978. Uma solução de metil 2-(4-oxociclohexil)acetato (500 mg, 2,94 mmol) em diclorometano (14688 μ L, 2,94 mmol) em temperatura ambiente foi tratada com dietilamino trifluoreto de enxofre ("DAST") (1164 μ L, 8,81 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi diluída com DCM (20 mL) e vertida em água gelada (10 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃ saturado, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica (Ready Sep 40 g) eluindo com 10% EtOAc:hexano para fornecer metil 2-(4,4-difluorociclohexil)acetato (520 mg, 92% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,682 (s, 3H), 2,262 (d, J=7,027 Hz, 2H), 2,113-2,05 (m, 2H), 1,93-1,65 (m, 4H), 1,385-1,313 (m, 2H), 1,125 (t, J=7,027 Hz, 1H).

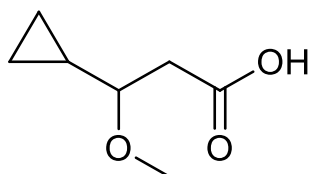
[0185] Etapa 2: Ácido 2-(4,4-Difluorociclohexil)acético foi preparado a partir de metil 2-(4,4-difluorociclohexil)acetato (520 mg, 2,71 mmol) de acordo com o método descrito para a preparação do mesmo composto em publicação de pedido de patente US2008/0019978. LCMS (APCI) *m/z* 177 (M-1).

EXEMPLO H

ÁCIDO 2-(1-ISOBUTOXICICLOPROPIL)ACÉTICO

[0186] A seguinte reação foi realizada de acordo com o método descrito em Stewart, Ian C., et al. "Phosphine-Catalyzed Hydration and Hydroalkoxylation of Activated Olefins: Use of a Strong Nucleophile to Generate a Strong Base." *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 125, No. 29 (2003): pp. 8696-97. A uma solução de etil 2-ciclopropilideneacetato (200 mg, 1,59 mmol) em 2-metilpropan-1-ol (5 mL) foi adicionado trimetilfosfina (82,0 μ L, 0,793 mmol). O vaso de reação foi vedado e aquecido até 45 °C por 4 dias. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em MeOH:THF (1:1, 5 mL) e tratado com 2 M hidróxido de sódio (1585 μ L, 3,17 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo obtido foi dissolvido em água (20 mL) e 1 N NaOH (5 mL). A camada aquosa básica foi lavada com EtOAc (3 X). A camada aquosa foi tornada ácida (pH 2, com 2 N HCl) e extraída em 5% MeOH:DCM (3 X). Os orgânicos foram combinados, secos (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer ácido 2-(1-isobutoxiciclopropil)acético (103 mg, 37,7% de rendimento) como um óleo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,275 (d, $J=6,637$ Hz, 2H), 2,612 (s, 2H), 1,812-1,715 (m, 1H), 0,925-0,893 (m, 2H), 0,869 (d, $J= 6,637$ Hz, 6H), 0,649-0,618 (m, 2H).

EXEMPLO I



ÁCIDO 3-CICLOPROPIL-3-METOXIPROPANOICO

[0187] Etapa 1: A uma suspensão de hidreto sódico 60% em óleo mineral (3,14 g, 78,5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (143 mL, 71,3 mmol) a 0 °C foi adicionado sob gotejamento (durante 20 minutos) etil 2-(dietoxifosforil)acetato (15,7 mL, 78,5 mmol) mantendo temperatura interna abaixo de 10 °C. Evolução vigorosa de gás foi observada durante a adição. A

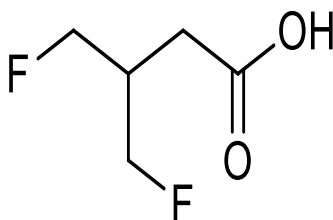
mistura resultante foi agitada em 0 °C por 30 minutos e tratada sob gotejamento com ciclopropanocarbaldeído (5,0 g, 71,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 durante a noite. Em seguida NH₄Cl saturado (50 mL) foi adicionado à mistura, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 X 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 X 30 mL), secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo (banho-maria 34 °C, pressão de 80 Torr) e o bruto isolado foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Ready Sep 80g) eluindo com 1-15% EtOAc:hexanos (10 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer (*E*)-etil 3-ciclopropilacrilato (8,81 g, 62,8 mmol, 88,1% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,421 (dd, J₁=15,616 Hz, J₂=10,151 Hz, 1H), 5,88 (d, J=15,226 Hz, 1H), 4,167 (q, J=7,027 Hz, 2H), 1,277 (t, J=7,808 Hz, 3H), 0,958-0,927 (m, 2H), 0,90-0,868 (m, 1H), 0,65-0,615 (m, 2H).

[0188] Etapa 2: Um tubo de vidro de pressão vedável foi carregado com uma solução de (*E*)-etil 3-ciclopropilacrilato (1,0 g, 7,13 mmol) em metanol (7,13 mL, 7,13 mmol) e trimetilfosfina (0,369 mL, 3,57 mmol). O vaso de reação foi tampado com uma tampa de rosca de Teflon, e a mistura de reação foi aquecida até 45 °C por 2 dias. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Ready Sep 80g) eluindo com 0-10% EtOAc:hexanos (10 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer metil 3-ciclopropil-3-metoxipropanoato (260 mg, 1,64 mmol, 23,0% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,692 (s, 3H), 3,416 (s, 3H), 3,014-2,96 (m, 1H), 2,68-2,538 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 1H), 0,69-0,629 (m, 1H), 0,498-0,420 (m, 2H), 0,131-0,063 (m, 1H).

[0189] Etapa 3: Uma solução de metil 3-ciclopropil-3-metoxipropanoato (254 mg, 1,61 mmol) em metanol (1606 µL, 1,61 mmol) e tetra-hidrofurano (6422 µL, 1,61 mmol) foi tratado com uma solução de hidróxido de lítio hidratado (135 mg, 3,21 mmol) em água (0,5 mL). A mistura foi agitada em

temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com água (10 mL) e ajustada para pH 14 com 1 N NaOH. A camada aquosa básica foi lavada com EtOAc para remover impurezas orgânicas. Em seguida a camada aquosa foi tornada ácida (pH 1-2) com 1 N HCl e extraída com DCM (3 X 10 mL). As camadas de DCM combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer ácido 3-ciclopropil-3-metoxipropanoico (200 mg, 1,39 mmol, 86,4% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,454 (s, 3H), 3,008-2,955 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 2H), 0,926-0,838 (m, 1H), 0,736-0,662 (m, 1H), 0,534-0,442 (m, 2H), 0,156-0,088 (m, 1H).

EXEMPLO J



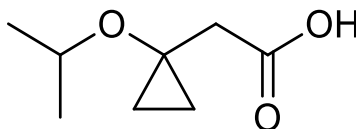
ÁCIDO 4-FLUORO-3-(FLUOROMETIL)BUTANOICO

[0190] Etapa 1: Uma solução de benzil 2-(trifenilfosforanilideno)acetato (19,2 g, 46,8 mmol) em diclorometano (28,4 mL, 42,5 mmol) foi resfriada até 0 °C e tratada com 1,3-difluoropropan-2-ona (4 g, 42,5 mmol). A mistura foi agitada em 0 °C e deixada aquecer até temperatura ambiente lentamente durante a noite. A mistura de reação foi diretamente submetida a destilação fracional para remover DCM (banho de óleo 30 °C, pressão em 300-170 Torr). O pote contendo o produto e Ph₃PO foi resfriado até 0 °C, e o sólido formado foi filtrado. O filtrado contendo o produto e uma pequena quantidade de Ph₃PO foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 80 g) eluindo com um gradiente de 1-15% EtOAc:hexanos (10CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer benzil 4-fluoro-3-(fluorometil)but-2-enoato (9,25 g, 96,2% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (m, 5H), 6,076 (s, 1H), 5,64 (d, J=47,63 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,14 (d, J=46,46

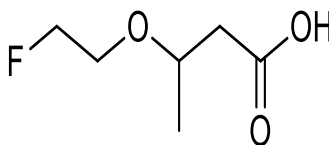
Hz, 2H).

[0191] Etapa 2: A uma suspensão de catalisador de Wilkinson (4 mg, 0,00432 mmol) em EtOH (50 mL) sob N₂ foi adicionada uma solução de benzil 4-fluoro-3-(fluorometil)but-2-enoato (200 mg, 0,884 mmol) em EtOH (10 mL). A mistura foi purgada sob N₂ (3 ciclos) e preenchida de volta com H₂ (3 ciclos). Em seguida a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob um balão de H₂. Depois de 4 horas, a mistura foi carregada com mais catalisador (10 mg, 0,012 equivalentes, 0,011 mmol) e agitada sob H₂ durante a noite. A mistura foi uma vez novamente tratada com mais catalisador (12 mg, 0,013 mmol, 0,0147 equivalentes), purgada com N₂ e preenchida de volta com H₂ (3 ciclos, novo balão). A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente sob H₂ por mais 24 horas. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 24 g) eluindo com 0-10% EtOAc:hexanos (25CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer benzil 4-fluoro-3-(fluorometil)butanoato (190 mg, 94,2% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,373-7,328 (m, 5H), 5,142 (s, 2H), 4,52 (dd, J₁=46,85 Hz, J₂=5,075 Hz, 4H), 2,657-2,51 (m, 1H), 2,51-2,494 (m, 2H).

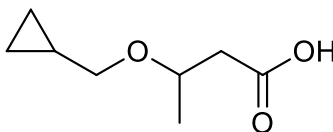
[0192] Etapa 3: A uma suspensão de 10% paládio em carvão ativado (úmido) (12 mg, 0,012 mmol) em etanol (4644 µL, 0,23 mmol) sob N₂ foi adicionada uma solução de benzil 4-fluoro-3-(fluorometil)butanoato (53 mg, 0,23 mmol) em EtOH (2 mL). O vaso de reação foi purgado sob N₂ (2 ciclos) e preenchido de volta com H₂ (3 ciclos). A mistura foi em seguida agitada em balão de H₂ por 1 hora. A mistura foi purgada e preenchida de volta com N₂, filtrada por uma almofada de Celite®, e o filtrado coletado foi concentrado em vácuo para fornecer ácido 4-fluoro-3-(fluorometil)butanoico (35 mg, 109% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,894 (br s, 1H), 4,525 (dd, J₁=46,849 Hz, J₂=5,075 Hz, 4H), 2,648-2,535 (m, 1H), 2,505-2,49 (m, 2H).

EXEMPLO K**ÁCIDO 2-(1-ISOPROPOXICICLOPROPIL)ACÉTICO**

[0193] Uma mistura de etil 2-ciclopropilidenoacetato (200 mg, 1,59 mmol), isopropil álcool ("IPA") (5 mL) e trimetilfosfina (82,0 µL, 0,793 mmol) foi processada como descrito para a síntese de Exemplo H para fornecer ácido 2-(1-isopropoxíciclopropil)acético (111 mg, 44,3% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,961-3,899 (m, 1H), 2,601 (s, 2H), 1,178 (d, J=6,247 Hz, 6H), 0,96-0,924 (m, 2H), 0,64-0,61 (m, 2H).

EXEMPLO L**ÁCIDO 3-(2-FLUOROETOXI)BUTANOICO**

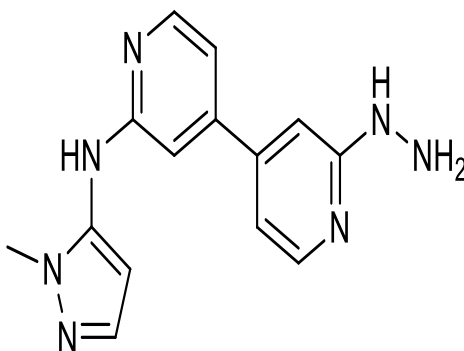
[0194] Uma mistura de etil but-2-enoato (500 mg, 4,38 mmol), MeOH (5 mL) e trimetilfosfina (227 µL, 2,19 mmol) foi processada como descrito para a síntese de Exemplo H para fornecer ácido 3-(2-fluoroetoxi)butanoico (210 mg, 32% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,002-4,581 (m, 1H), 4,483-4,461 (m, 1H), 3,98-3,625 (m, 3H), 2,676-2,575 (m, 1H), 2,509-2,457 (m, 1H), 1,274 (d, J=6,247 Hz, 3H).

EXEMPLO M**ÁCIDO 3-(CICLOPROPILMETOXI)BUTANOICO**

[0195] Ácido 3-(Ciclopropilmetoxi)butanoico (519 mg, 75% de rendimento) foi preparado a partir de etil but-2-enoato (500 mg, 4,38 mmol), ciclopropilmetanol (2 mL) e trimetilfosfina (227 µL, 2,19 mmol) seguido pelo

tratamento de NaOH como descrito para a síntese de Exemplo H. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,942-3,860 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,644-2,587 (m, 1H), 2,503-2,452 (M, 1H), 1,244 (d, $J=6,247$ Hz, 3H), 1,126-1,002 (m, 1H), 0,563-0,530 (m, 2H), 0,222-0,197 (m, 2H).

EXEMPLO N



2'-HIDRAZINIL-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-[4,4'-BIPIRIDIN]-2-AMINA

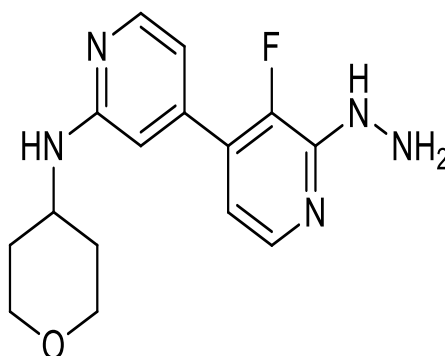
[0196] Etapa 1: 5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol (6,25 g, 64,4 mmol) foi dissolvido em THF (120 ml) e tratado com hidreto sódico (3,51 g, 87,8 mmol). A reação foi aquecida até 35 °C por 30 minutos e em seguida tratada com uma solução em dimetilformamida ("DMF") (24 mL) de 4-bromo-2-fluoropiridina (10,3 g, 58,5 mmol). A reação foi aquecida até 50 °C e agitada por 1 hora. A reação foi deixada resfriar e tratada com água, e os orgânicos foram concentrados. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com água e salmoura. Os orgânicos foram secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O material foi purificado em sílica gel eluindo com 30-100% etil acetato/hexanos seguido por 25% metanol:DCM para gerar 4-bromo-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina (6,55 g, 25,9 mmol, 44,2% de rendimento).

[0197] Etapa 2: 4-Bromo-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina (6,91 g, 27,3 mmol) foi dissolvido em 4:1 acetonitrila ("ACN"):água (55 mL) e tratado com ácido 2-fluoropiridil-4-borônico (4,04 g, 28,7 mmol) e carbonato de potássio (11,3 g, 81,9 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada com argônio e tratada com complexo de cloreto 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paládio (II)

com diclorometano (2,25 g, 2,73 mmol). A reação foi purgada com argônio por mais 5 minutos, vedada, e aquecida até 90 °C. A reação foi deixada aquecer nesta temperatura por 16 horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente, filtrada e concentrada. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura. Os orgânicos foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O material foi purificado em sílica gel eluindo com 30-100% acetona:hexanos para gerar 2'-fluoro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (3,1 g, 11,51 mmol, 42,2% de rendimento).

[0198] Etapa 3: 2'-Fluoro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (3,1 g, 11,5 mmol) foi dissolvido em etanol (23 mL) e tratado com hidrazina (3,61 mL, 115 mmol). A reação foi aquecida até 80 °C e agitada por 16 horas. A reação foi deixada resfriar até temperatura ambiente e em seguida concentrada. O resíduo foi diluído com água, sonificado e filtrado para gerar 2'-hidrazinil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (2,44 g, 8,67 mmol, 75,3% de rendimento).

EXEMPLO O



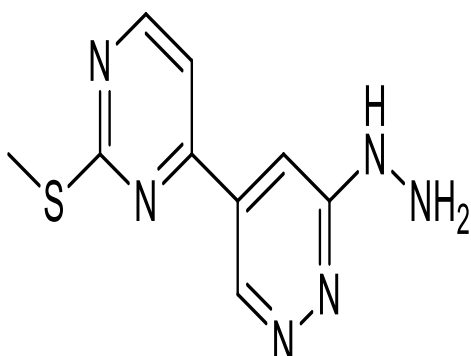
3'-FLUORO-2'-HIDRAZINIL-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)-[4,4'-BIPIRIDIN]-2-AMINA

[0199] Etapa 1: A uma solução de 4-bromo-2-fluoropiridina (5,0 g, 28,4 mmol) em DMSO (56,8 mL, 28,4 mmol) foi sequencialmente adicionado tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (3,30 g, 32,7 mmol) e carbonato de cério (18,5 g, 56,8 mmol). A mistura foi em seguida agitada em 80 °C por 4 horas e resfriada até temperatura ambiente. A mistura foi em seguida vertida em água e extraída

em EtOAc (200 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura meia-saturada (50 mL), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O isolado bruto foi purificado por cromatografia flash (Ready Sep 120 g) eluindo com um gradiente de 1-10% MeOH:DCM (10 CV) para fornecer 4-bromo-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina (2,80 g, 38,3% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 257, 259 (M+1) com um isótopo de bromo.

[0200] Etapa 2: Uma mistura de 4-bromo-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina (294 mg, 1,14 mmol), ácido (2,3-difluoropiridin-4-il)borônico (200 mg, 1,26 mmol), PdCl₂(dppf)*dcm (47 mg, 0,057 mmol) e Na₂CO₃ aquoso 20% (1,15 mL, 2,29 mmol) em dioxano (5,7 mL, 1,14 mmol) foi aquecido até 90 °C com agitação por 18 horas e deixada resfriar até temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O bruto isolado foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 40 g) eluindo com um gradiente de 0-6% MeOH:DCM (20 CV) e em seguida cristalizado a partir de MeOH para fornecer 2',3'-difluoro-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (210 mg, 63,0% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 292,1 (M+1).

[0201] Etapa 3: A uma solução de 2',3'-difluoro-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (50 mg, 0,17 mmol) em 2-butanol (1,7 mL, 0,17 mmol) foi adicionada hidrazina (17 mg, 0,51 mmol). A mistura foi agitada em 50 °C. Depois de 30 minutos, mais hidrazina (17 mg, 0,51 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada em 60 °C. Depois de 1 hora, a mistura foi resfriada até temperatura ambiente e particionada entre 5% MeOH:DCM e NaHCO₃ metade-saturado. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer o bruto de 3'-fluoro-2'-hidrazinil-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (46 mg, 0,15 mmol, 88% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 304,1 (M+1).

EXEMPLO P**3-HIDRAZINIL-5-(2-(METILTIO)PIRIMIDIN-4-IL)PIRIDAZINA**

[0202] Etapa 1: 2-Benzil-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (41 g, 63,9% de rendimento) foi preparada a partir de 4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (41,5 g, 252 mmol) e (bromometil)benzeno (43,0 g, 252 mmol) como descrito para a síntese do mesmo composto em US 2006/0287323. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,776 (s, 1H), 7,454-7,431 (m, 2H), 7,35-7,305 (m, 3H), 5,32 (s, 2H).

[0203] Etapa 2: 2-Benzil-5-iodopiridazin-3(2*H*)-ona foi preparada de acordo com o método descrito em Coelho, *supra*. Uma solução de 2-benzil-4,5-dicloropiridazin-3(2*H*)-ona (30 g, 118 mmol) em 57% iodeto de hidrogênio (155 mL, 1176 mmol) foi aquecida em refluxo por 24 horas e deixada resfriar até temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (6 X 100 mL) e vertida em água gelada (200 mL), e Na₂S₂O₃ sólido foi adicionado com agitação. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM até não haver nenhum produto na fase aquosa. Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado (2 X), salmoura, secos (MgSO₄) e concentrados em vácuo. O resíduo sólido obtido foi triturado com CH₃CN para fornecer 2-benzil-5-iodopiridazin-3(2*H*)-ona (28,3 g, 77,1% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 213 (M+1).

[0204] Etapa 3: Uma mistura de 2-benzil-5-iodopiridazin-3(2*H*)-ona (28 g, 90 mmol) e AlCl₃ (60 g, 449 mmol) em tolueno seco (748 mL, 90 mmol) foi processada de acordo com o método descrito em Coelho, *supra*, para fornecer

5-iodopiridazin-3(2*H*)-ona (12 g, 60% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) m/z 222,9 (M+1).

[0205] Etapa 4: A uma solução de 5-iodopiridazin-3(2*H*)-ona (5 g, 23 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (45 mL, 23 mmol) foi sequencialmente adicionado 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno (4,5 g, 23 mmol) e K₂CO₃ (3,4 g, 25 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. Depois de 48 horas, mais 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno (450 mg, 0,1 equivalente) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 4 horas. A mistura foi vertida em água gelada (100 mL) e extraída com EtOAc (3 X 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2% HCl seguido por salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi triturado com EtOAc:hexano para fornecer o primeiro lote do produto. Líquor mãe foi concentrado e triturado com CH₃CN para fornecer o segundo lote do produto. Os lotes combinados geraram gave 5-iodo-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2*H*)-ona (6,2 g, 80% de rendimento) como um sólido.

[0206] Etapa 5: Um tubo de vidro de pressão revedável foi carregado com uma suspensão de 5-iodo-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2*H*)-ona (2,78 g, 8,13 mmol), 4-(dibutil(propil)estanol)-2-(metiltio)pirimidina (3,26 g, 8,13 mmol), Cu(I)I (0,155 g, 0,813 mmol) e PdCl₂(PPh₃)₂ (0,570 g, 0,813 mmol) em 1-metilpirrolidin-2-ona ("NMP") (16,3 mL, 8,13 mmol). A mistura foi purgada com N₂ por 5 minutos, e o tubo foi vedado e agitado em 120 °C sob N₂ por 18 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com THF quente (100 mL), e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo, e o resíduo resultante contendo NMP foi deixado em repouso em temperatura ambiente por 5 horas. O sólido formado foi filtrado, lavado com CH₃CN (5 mL) para fornecer o primeiro lote do produto desejado (1,3 g). Líquor mãe foi concentrado, e o resíduo resultante foi dissolvido em 5% MeOH:DCM (150 mL) e lavado com 0,1% HCl

(50 mL) seguido por NaHCO₃ saturado (30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo obtido foi cristalizado a partir de EtOAc para fornecer o segundo lote do produto desejado. Um terceiro lote foi ainda obtido por cristalização do segundo líquido mãe com CH₃CN. Os lotes combinados geraram 2-(4-metoxibenzil)-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2*H*)-ona (2,4 g, 86,8% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 341,0 (M+1).

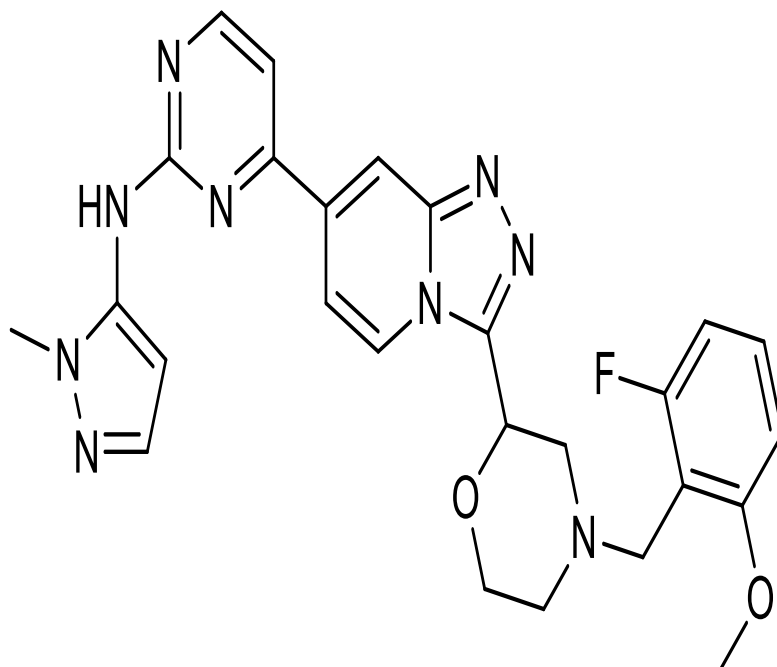
[0207] Etapa 6: A uma mistura de 2-(4-metoxibenzil)-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2*H*)-ona (1,78 g, 5,234 mmol) em anisol (10 mL) foi cuidadosamente adicionado TFA (30 mL) e concentrada H₂SO₄ (5 mL). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C por 3 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em água gelada e muito cuidadosamente vertido em uma solução de NaHCO₃ saturado gelado. The pH da mistura foi ajustado para 7,5 com mais NaHCO₃ saturado e diluída com mais água (volume total foi cerca de 500 mL). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O sólido formado foi filtrado, lavado com mais água (20 mL) em seguida com CH₃CN (5 mL) e seco para fornecer 5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2*H*)-ona (1,1 g, 95,5% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 221,1 (M+1).

[0208] Etapa 7: Uma mistura de 5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3(2*H*)-ona (205 mg, 0,931 mmol) e POCl₃ (5 mL) foi agitada em 50 °C por 1 hora e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em 5% MeOH:DCM e lavado com NaHCO₃ saturado (2 X) seguido por salmoura. Os orgânicos foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O bruto isolado foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 40g) eluindo com 10-45% EtOAc:hexanos para fornecer 3-cloro-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (138 mg, 62,1% de rendimento) como um sólido.

LCMS (APCI+) m/z 239,0 ($M+1$).

[0209] Etapa 8: Uma mistura de 3-cloro-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (136 mg, 0,570 mmol) e hidrazina monohidrato (143 mg, 2,85 mmol) em 2-butanol (3798 μ L, 0,570 mmol) foi aquecida a 78 °C por 1,5 horas. O sólido formado com resfriamento foi dissolvido em DCM (100 mL) e lavado com NaHCO_3 aquoso saturado (2 X 20 mL) e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o bruto de 3-hidrazinil-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (94 mg, 70,4% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) m/z 235,1 ($M+1$).

EXEMPLO 1



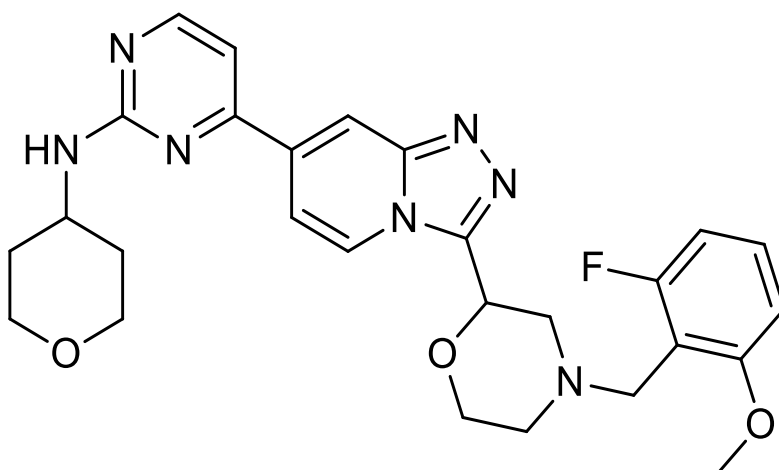
4-(3-(4-(2-FLUORO-6-METOXIBENZIL)MORFOLIN-2-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0210] Etapa 1: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,40 g, 1,42 mmol) e *tert*-butil 2-formilmorfolina-4-carboxilato (0,305 g, 1,42 mmol) foram colocados em EtOH (5 mL) e agitados em temperatura ambiente durante a noite. Este foi concentrada até secagem e suspensão em DCM. Iodobenzeno diacetato (0,593 g, 1,84 mmol) foi adicionado,

e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Este foi vertido em água, e os orgânicos foram extraídos com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (500:15 - 500:25 DCM:MeOH) para gerar *tert*-butil 2-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)morfolina-4-carboxilato (0,200 g, 29,6% de rendimento).

[0211] Etapa 2: *tert*-Butil 2-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)morfolina-4-carboxilato (0,200 g, 0,41883 mmol) foi colocado em DCM. HCl (0,698 mL, 4,188 mmol) em IPA (6 M) foi adicionado, e este foi agitado por 3 horas em temperatura ambiente. A reação foi em seguida concentrada até *secura* para gerar *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina cloridrato (0,166 g, 95,766% de rendimento).

[0212] Etapa 3: *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina cloridrato (0,075 g, 0,181 mmol), 2-fluoro-6-metoxibenzaldeído (0,0335 g, 0,217 mmol), NaBH(OAc)₃ (0,0576 g, 0,272 mmol), *N,N*-di-isopropiletilamina ("DIEA") (d 0,742) (0,0947 mL, 0,544 mmol) foi colocada em THF (5 mL) e agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi vertida em água e extraída com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas, e concentradas para gerar o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna (500:25 DCM:MeOH) para gerar 4-(3-(4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,002 g, 2,1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,23 (d, 1H), 3,90 (m, 10H), 3,41 (d, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,25 (m, 1H). LCMS (APCI+) *m/z* = 516,2.

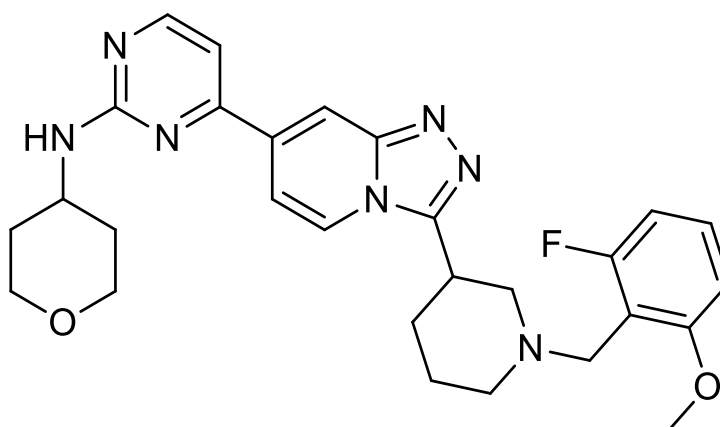
EXEMPLO 2

4-(3-(4-(2-FLUORO-6-METOXIBENZIL)MORFOLIN-2-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0213] 4-(3-(4-(2-Fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il)-

[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina

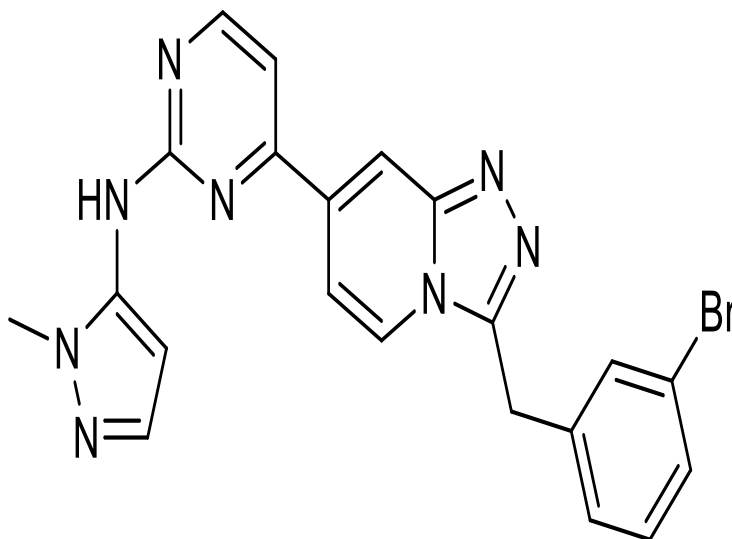
(0,022 g, 24% de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 1, substituindo 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina por 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,43 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,42 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,09 (d, 2H), 1,59 (m, 4H). LCMS (APCI+) *m/z* = 520,2.

EXEMPLO 3

4-(3-(1-(2-FLUORO-6-METOXIBENZIL)PIPERIDIN-3-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0214] 4-(3-(1-(2-Fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,022 g, 24% de rendimento) preparada de acordo com os procedimentos dos Exemplos 1 e 2, substituindo *tert*-butil 3-formilpiperidina-1-carboxilato por *tert*-butil 2-formilmorfolina-4-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,41 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,69 (t, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,10 (d, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,61 (m, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 518,2.

Exemplo 4

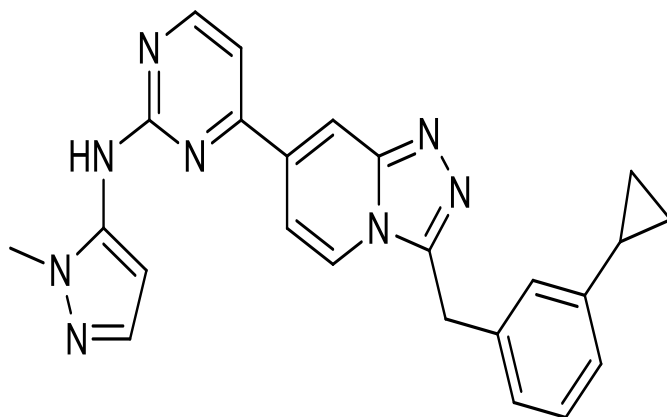


4-(3-(3-bromobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

[0215] Uma mistura de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,080 g, 0,283 mmol), ácido 2-(3-bromofenil)acético (0,0609 g, 0,283 mmol), 2,2,2-tricloroacetonitrila (0,114 mL, 1,134 mmol), PPh₃ (0,223 g, 0,850 mmol) e base de Hunig (0,0937 mL, 0,567 mmol) em DCM (0,945 mL, 0,283 mmol) foi aquecida até 150 °C por 4 minutos

em micro-ondas. A mistura foi purificada em uma coluna e em seguida novamente purificada em HPLC preparativa para gerar 4-(3-(3-bromobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,011 g, 0,0238 mmol, 8,41% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 461,1, 463,1 (um bromo).

EXEMPLO 5

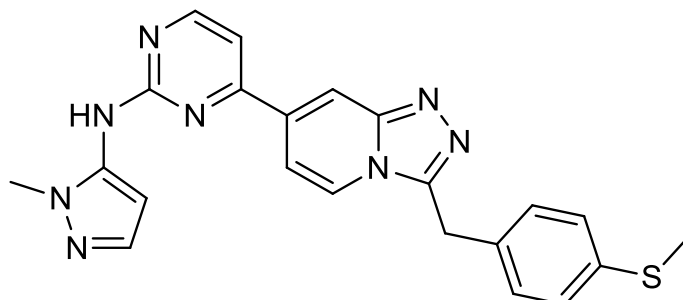


4-(3-(3-CICLOPROPILBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0216] Uma mistura de 4-(3-(3-bromobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,050 g, 0,11 mmol), brometo de ciclopropilzinco(II) (0,65 mL, 0,33 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0024 g, 0,011 mmol) e S-Phos (0,0089 g, 0,022 mmol) em THF foi agitada em 90 °C durante a noite. A mistura foi purificada em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) e em seguida novamente purificada em HPLC preparativa para gerar 4-(3-(3-ciclopropilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,0071 g, 0,014 mmol, 13% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,66 (m, 2H). LCMS (APCI+)

$m/z = 423,2$.

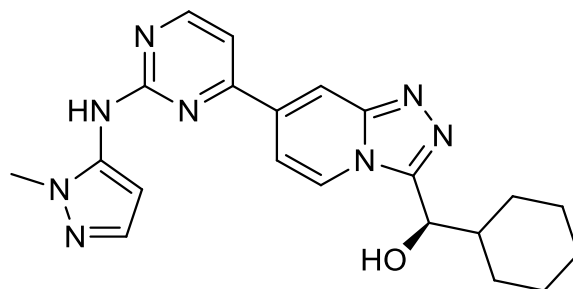
EXEMPLO 6



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(4-(METILTIO)BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

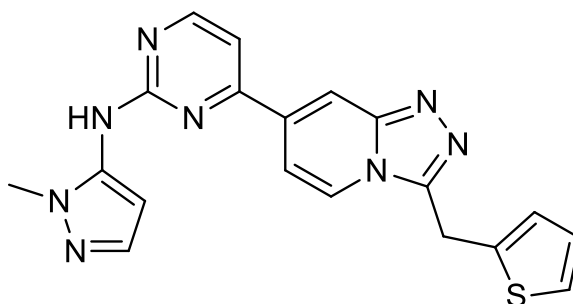
[0217] Etapa 1: Uma mistura de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,050 g, 0,177 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (0,0239 g, 0,177 mmol), ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético (0,0339 g, 0,186 mmol), *N*1-((etilimino)metilene)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina cloridrato (0,034 g, 0,177 mmol) e base de Hunig (0,0617 mL, 0,354 mmol) em DMF (1 mL, 0,177 mmol) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de *N*'-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(metiltio)fenil)aceto-hidrazida foi concentrado e tomada no bruto da etapa seguinte.

[0218] Etapa 2: Uma mistura de *N*'-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-(4-(metiltio)fenil)aceto-hidrazida (0,08 g, 0,179 mmol) em ácido acético (1 mL) foi aquecida até 180 °C por 10 minutos em micro-ondas. A mistura foi concentrado e purificada em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1). O produto foi novamente purificado em HPLC preparativa para gerar *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(4-(metiltio)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,0301 g, 0,0573 mmol, 32,0% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,83 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,43 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). LCMS (APCI+) $m/z = 429,2$.

EXEMPLO 7

(R)-CICLOHEXIL(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)METANOL

[0001] (R)-Ciclohexil(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metanol (0,0322 g, 0,0642 mmol, 36,7% de rendimento) foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido (R)-2-ciclohexil-2-hidroxiacético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,85 (d, 2H), 8,61 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,20 (m, 4H), 1,10 (m, 1H). LCMS (APCI+) m/z = 405,2.

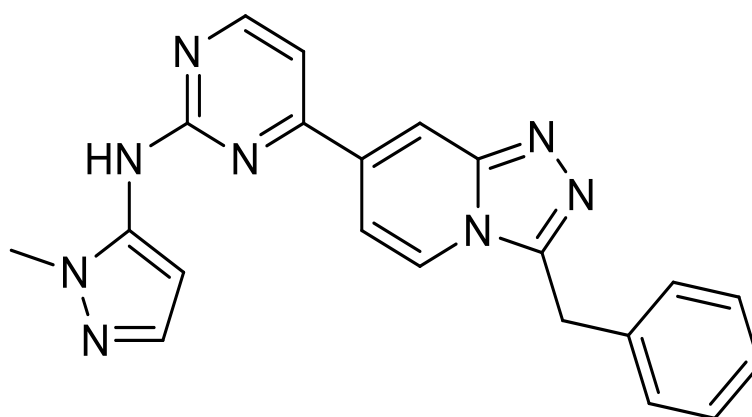
EXEMPLO 8

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(TIOFEN-2-ILMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-
A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0219] *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,035 g, 0,090 mmol, 46% de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(tiofen-2-il)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H

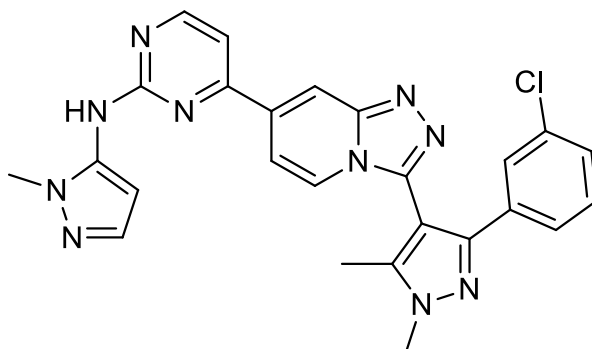
NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LCMS (APCI+) m/z = 389,1.

EXEMPLO 9



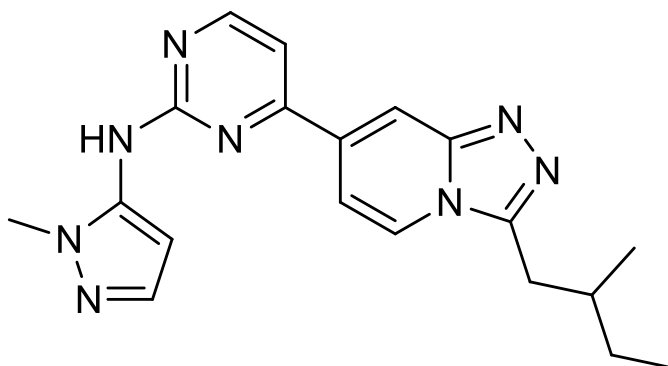
4-(3-BENZIL-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0220] Uma mistura de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,050 g, 0,1771 mmol) e 2-fenilacetaldeído (0,0238 mL, 0,213 mmol) em etanol (0,886 mL, 0,177 mmol) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Esta foi concentrada e tomada em DCM. Iodobenzeno diacetato (0,0690 mL, 0,2302 mmol) foi em seguida adicionado, e foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura foi trabalhada com DCM e água. Os orgânicos foram extraídos com DCM, lavados com salmoura e secos com Na₂SO₄. Este foi em seguida concentrado e purificado em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) e em seguida purificado em HPLC preparativa para gerar 4-(3-benzil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,007 g, 0,0183 mmol, 10,33% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,54 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,25, (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). LCMS (APCI+) m/z = 383,2.

EXEMPLO 10

4-(3-(3-(3-CLOROFENIL)-1,5-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0221] 4-(3-(3-(3-Clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,0082 g, 0,0138 mmol, 9,74% de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 4, substituindo ácido 3-(3-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico por ácido 2-(3-bromofenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 497,1.

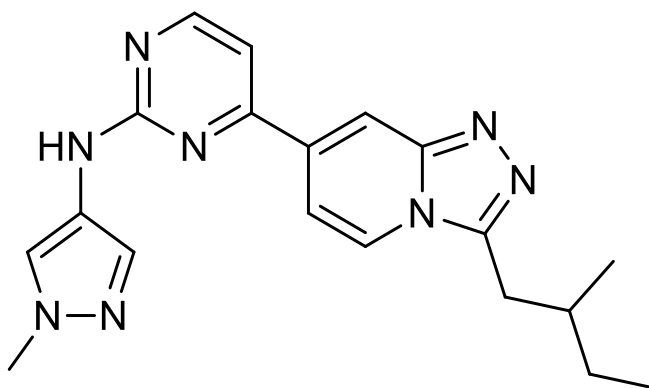
EXEMPLO 11

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-METILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0222] *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,0189 g, 0,0521 mmol, 36,8%

de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 4, substituindo ácido 3-metilpentanoico por ácido 2-(3-bromofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8,55 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). LCMS (APCI+) m/z = 363,2.

EXEMPLO 12

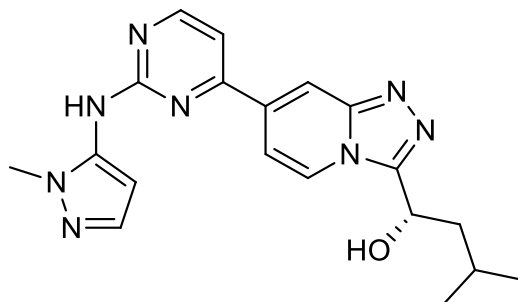


N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-4-(3-(2-METILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0223] Uma mistura de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (0,040 g, 0,142 mmol), ácido 3-metilpentanoico (0,0182 mL, 0,142 mmol), 2,2,2-tricloroacetoneitrila (0,0568 mL, 0,567 mmol), PPh_3 (0,111 g, 0,425 mmol) e base de Hunig (0,0468 mL, 0,283 mmol) em DCM (0,945 mL, 0,142 mmol) foi aquecida até 150 °C por 5 minutos em micro-ondas. Esta foi trabalhada com DCM e água. Os orgânicos foram extraídos duas vezes com DCM, lavados com salmoura e secos com Na_2SO_4 . Este foi em seguida purificado em uma coluna usando DCM:MeOH: NH_4OH (90:10:1). O produto foi novamente purificado em HPLC preparativa para gerar N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,0286 g, 0,0622 mmol, 43,9% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,33 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,01 (m, 6H). LCMS

(APCI+) m/z = 363,2.

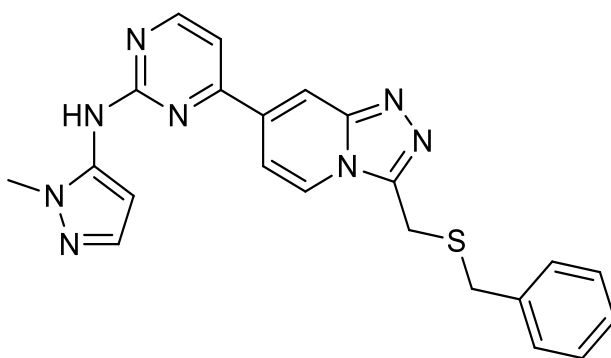
EXEMPLO 13



(S)-3-METIL-1-(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)BUTAN-1-OL

[0224] (S)-3-Metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol (0,0396 g, 0,0833 mmol, 44,6% de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido (S)-2-hidroxi-4-metilpentanoico por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8,89 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,03 (m, 6H). LCMS (APCI+) m/z = 379,2.

EXEMPLO 14

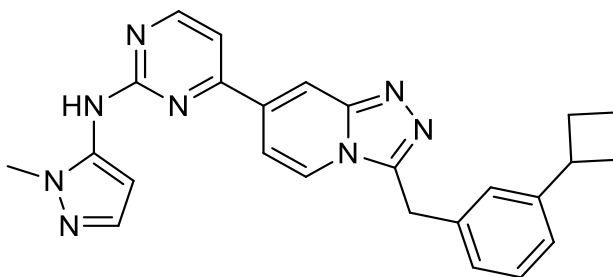


4-(3-((BENZILTIO)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0225] 4-(3-((Benziltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,0428 g, 0,0814 mmol, 40,4% de rendimento) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6,

substituindo ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético por ácido (2-(benziltio)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,56 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (s, 2H). LCMS (APCI+) m/z = 429,2.

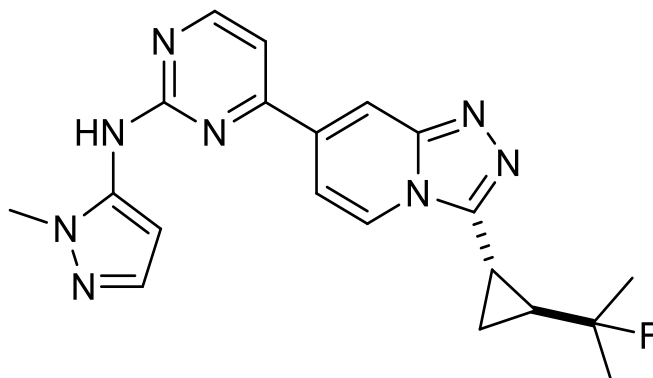
EXEMPLO 15



4-(3-(3-CICLOBUTILBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0226] 4-(3-(3-Ciclobutilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 5, substituindo brometo ciclobutilzinco(II) por brometo de ciclopropilzinco(II). LCMS (APCI+) m/z = 437,2.

EXEMPLO 16



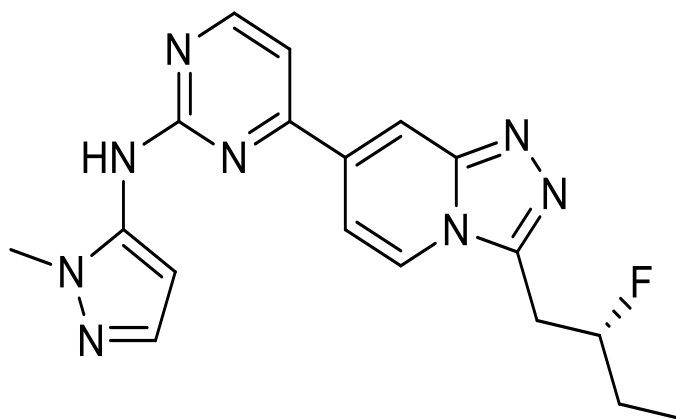
4-(3-((1S*,2S*)-2-(2-FLUOROPROPAN-2-IL)CICLOPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0227] Etapa 1: Brometo de metilmagnésio (0,249 mL, 0,748 mmol) foi adicionado a (1S,2S)-etil 2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato (0,072 g, 0,178 mmol) em

éter (1,78 mL, 0,178 mmol) a 0 °C. A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Esta foi em seguida extinta com NH₄Cl a 0 °C. A mistura foi trabalhada com EtOAc e água. Os orgânicos foram extraídos com EtOAc duas vezes, lavados com salmoura e secos com Na₂SO₄. Este foi em seguida purificado em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄ (90:10:1) e novamente purificado em HPLC preparativa para gerar 2-((1*S**,2*S**)-2-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)ciclopropil)propan-2-ol (0,0267 g, 0,0548 mmol, 30,8% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* = 391,2.

[0228] Etapa 2: DAST (0,00690 mL, 0,0564 mmol) foi adicionado a 2-((1*S**,2*S**)-2-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)ciclopropil)propan-2-ol (0,020 g, 0,051 mmol) em DCM (0,17 mL, 0,051 mmol) a -78 °C. Este foi agitado por 1 hora. Este foi em seguida extinto com NaHCO₃ saturado e trabalhado com DCM e água. Os orgânicos foram extraídos com DCM, lavados com salmoura e secos com Na₂SO₄. Este foi em seguida purificado em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄ (90:10:1) e novamente purificado em uma HPLC preparativa para gerar 4-(3-((1*S**,2*S**)-2-(2-fluoropropan-2-il)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,0106 g, 0,0217 mmol, 42,3% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* = 393,2.

EXEMPLO 17



(R)-4-(3-(2-FLUOROBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

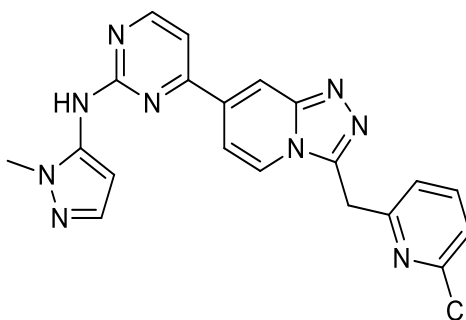
[0229] Etapa 1: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 0,28 mmol) foi dissolvida em DMF (4 mL) e tratado com ácido (S)-3-hidroxipentanoico (40,1 mg, 0,34 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidacloridrato (59,76 mg, 0,3117 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (42,12 mg, 0,3117 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (74,0402 µL, 0,425074 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e LC/MS mostrou a conversão completa ao produto desejado. A mistura foi diluída com água, e a camada aquosa foi extraída com 20% IPA:DCM, em seguida seca, filtrada e concentrada. O produto bruto foi levado direto para a etapa seguinte.

[0230] Etapa 2: Uma solução de (S)-3-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazida (108 mg, 0,282 mmol) em ácido acético (3 mL) foi colocada em um reator de micro-ondas a 180 °C por 30 minutos. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado via HPLC de fase reversa para gerar (S)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)butan-2-ol (18 mg, 17%).

[0231] Etapa 3: A uma solução fria (-78 °C) de deoxiflúor (11 mg, 0,045 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado (S)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)butan-2-ol (0,015 g, 0,041 mmol) como uma solução em DCM (2 mL). LC/MS depois de 1 hora não mostrou nenhuma reação. A esta foi adicionado mais 1,0 equivalente de deoxiflúor, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por outra hora. A esta foram adicionados outros 3,0 equivalentes de deoxiflúor, e a mistura e este foram agitados em temperatura ambiente por outra hora. A mistura foi diluída com DCM extinta com NaHCO₃ saturado. A camada aquosa foi extraída com DCM, e os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado

via HPLC de fase reversa para gerar (*R*)-4-(3-(2-fluorobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (7,5 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,93 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,08 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 367,2.

EXEMPLO 18



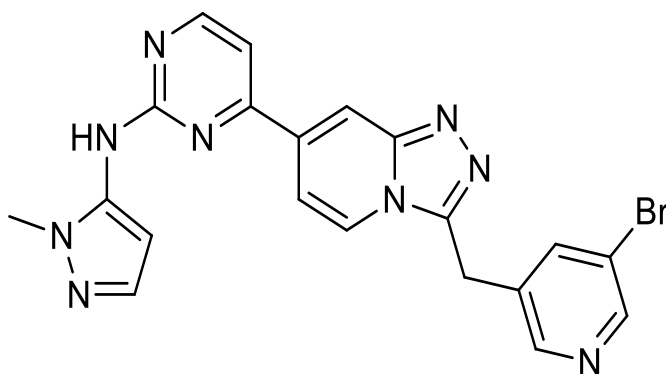
4-(3-((6-CLOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0232] Etapa 1: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (76,8 mg, 0,272 mmol) foi dissolvida em DMF (4 mL) e tratada com ácido 2-(6-cloropiridin-2-il)acético (49,0 mg, 0,286 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidacloridrato (57,4 mg, 0,299 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (40,4 mg, 0,299 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (0,0948 mL, 0,544 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água (3 X) e salmoura (1 X). Os orgânicos foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etila e acetato de etila:MeOH (20:1) para gerar 2-(6-cloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (80 mg, 67%).

[0233] Etapa 2: Em um vaso de micro-ondas, 2-(6-cloropiridin-2-il)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (80 mg, 0,1835 mmol) foi dissolvida em ACN (6 mL) e tratado com oxicloreto de fósforo (85,54 µL, 0,9177 mmol). A mistura foi aquecida até 100 °C durante a

noite. A mistura foi resfriada e concentrada. O resíduo foi tomado em MeOH e purificado via HPLC de fase reversa para gerar 4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (7,1 mg, 9,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (d, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 418,1.

EXEMPLO 19



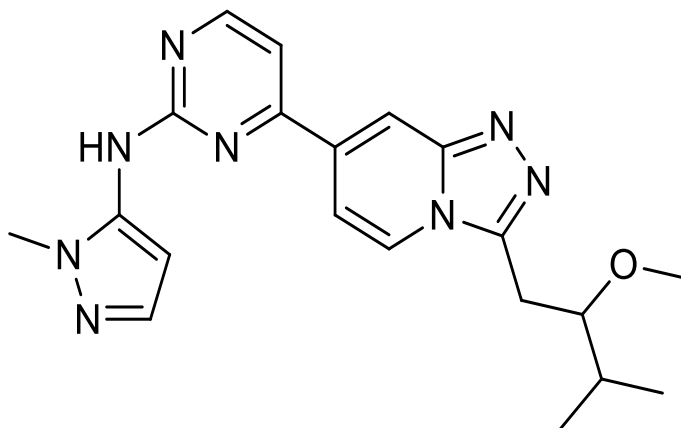
4-(3-((5-BROMOPIRIDIN-3-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0234] Etapa 1: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,708 mmol) foi dissolvida em DMF (4 mL) e tratada com ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)acético (160,7 mg, 0,744 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidacloridrato (149,4 mg, 0,7793 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (105,3 mg, 0,7793 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (185,1 µL, 1,063 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água, e a camada aquosa foi extraída com 20% IPA:DCM, seca, filtrada e concentrada. O produto, 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida, foi tomado como um produto bruto.

[0235] Etapa 2: Uma solução de 2-(5-bromopiridin-3-il)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (340 mg, 0,708 mmol) em ácido acético foi colocada em um reator de micro-ondas a 180

°C por 30 minutos. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etila:MeOH (9:1) para gerar 4-(3-((5-bromopiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,327 g, 61%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 9,60 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,62 (m, 3H), 8,58 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,71 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 462,1, 464,1 (isótopo do bromo).

EXEMPLO 20



4-(3-(2-METOXI-3-METILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

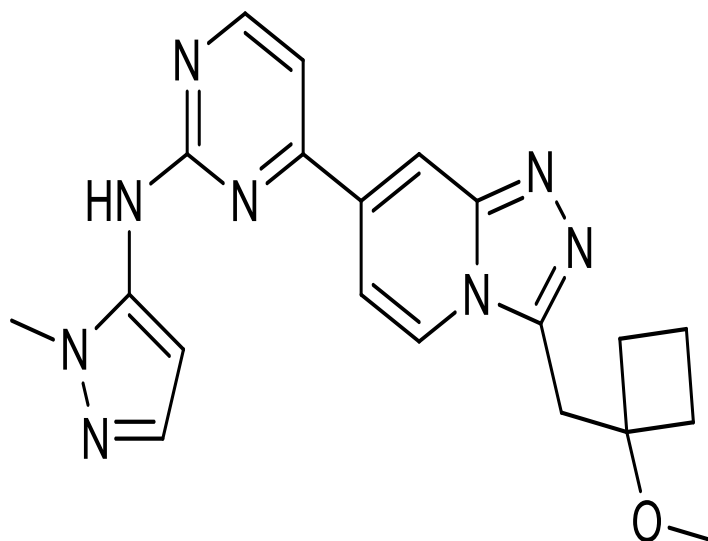
[0236] Etapa 1: A uma solução de (*E*)-metil 4-metilpent-2-enoato (3,71 g, 28,9 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada trimetilfosfina (0,599 mL, 5,79 mmol). O vaso de reação foi vedado, e a mistura foi aquecida até 45 °C por 7 dias. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tomado em MeOH (5 mL) e agitado com 4N hidróxido de sódio (14,5 mL, 57,9 mmol) em temperatura ambiente durante a noite. Na manhã seguinte, a mistura foi concentrada para remover MeOH, e o resíduo foi lavado com acetato de etila (2 X). A camada aquosa foi acidificada até pH de cerca de 2 e em seguida extraída com acetato de etila (2 X). Os orgânicos combinados foram secos, filtrados e concentrados para gerar ácido 3-metoxi-4-metilpentanoico (1,4 g, 33%).

[0237] Etapa 2: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-

il)pirimidin-2-amina (160 mg, 0,567 mmol) foi dissolvida em DMF (4 mL) e tratada com ácido 3-metoxi-4-metilpentanoico (124 mg, 0,85 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidacloridrato (119,5 mg, 0,623 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (84,24 mg, 0,6234 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (148,1 µL, 0,8501 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com água, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 X), seca, filtrada e concentrada para gerar 3-metoxi-4-metil-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazida. Este foi tomado como bruto.

[0238] Etapa 3: Uma solução de 3-metoxi-4-metil-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazida (232 mg, 0,565 mmol) em ácido acético (3 mL) foi colocada em um reator de micro-ondas a 150 °C por 15 minutos. A mistura foi concentrada e purificada via HPLC de fase reversa para gerar 4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (137 mg, 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,60 (s, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* = 393,2.

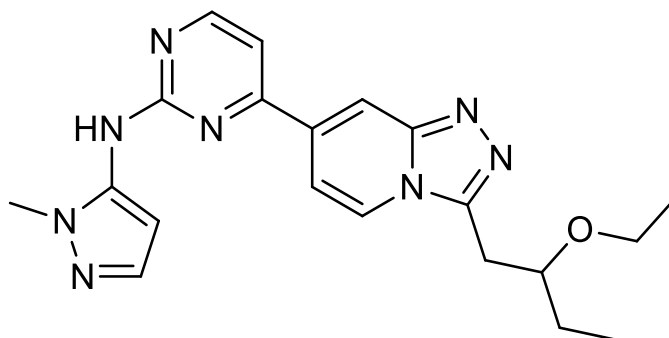
EXEMPLO 21



4-(3-((1-METOXICICLOBUTIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0002] 4-(3-((1-Metoxiciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,047 g, 42%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 20, substituindo éster etil de ácido ciclobutilideno-acético por (*E*)-metil 4-metilpent-2-enoato. LCMS (APCI+) m/z = 391,1.

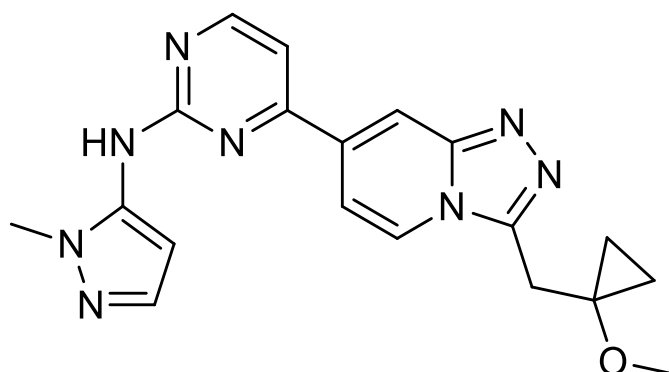
EXEMPLO 22



4-(3-(2-ETOXIBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0239] 4-(3-(2-Etoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,058 g, 26%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 20, substituindo (*E*)-metil pent-2-enoato por (*E*)-metil 4-metilpent-2-enoato e substituindo etanol por metanol em Etapa 1. LCMS (APCI+) m/z = 393,2.

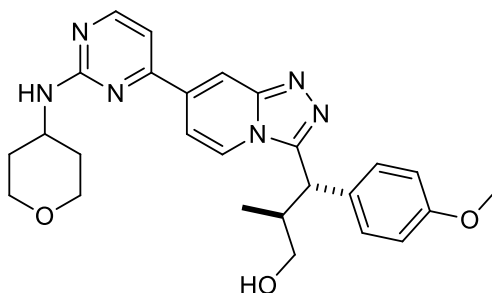
EXEMPLO 23



4-(3-((1-METOXICICLOPROPIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0240] 4-(3-((1-Metoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,060 g, 56%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 20, substituindo etil 2-ciclopropilidenoacetato por (*E*)-metil 4-metilpent-2-enoato e substituindo etanol por metanol na Etapa 1. LCMS (APCI+) m/z = 377,2.

EXEMPLO 24



(2S*,3S*)-3-(4-METOXIFENIL)-2-METIL-3-(7-(2-((TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

[0241] Etapa 1: Uma suspensão de ácido 2-(4-metoxifenil)acético (3,33 g, 20,0 mmol), 1-cloropropan-2-ona (1,68 mL, 20,0 mmol), K₂CO₃ (9,97 g, 72,1 mmol) em ACN (40 mL) foi refluxada por 12 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, e os insolúveis foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado para gerar 3-(4-metoxifenil)-4-metilfuran-2(5*H*)-ona (3,5 g, 85,5%).

[0242] Etapa 2: A uma solução de 3-(4-metoxifenil)-4-metilfuran-2(5*H*)-ona (0,99 g, 4,8 mmol) em MeOH:acetato de etila (1:1, 20 mL) foi adicionado Pd/C (0,52 g, 0,48 mmol). A mistura foi purgada com N₂ por 10 minutos e em seguida colocada sob um balão de H₂ em temperatura ambiente por 12 horas. The Pd foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado para gerar (3*S**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metildi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (0,95 g, 95%).

[0243] Etapa 3: A uma solução gelada (-78 °C) de (3*S**,4*S**)-3-(4-

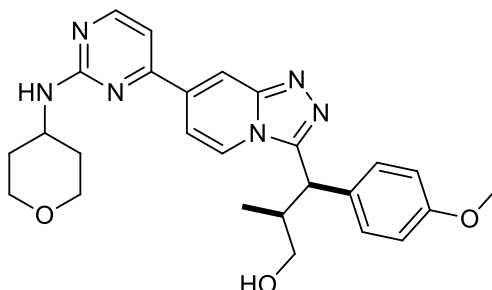
metoxifenil)-4-metildi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (0,56 g, 2,72 mmol) em THF (6 mL) foi adicionado 1,5 M DIBAL-H (2,44 mL, 3,67 mmol) em tolueno sob gotejamento, e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos, em cujo momento a temperatura do banho atingiu -30 °C. TLC mostrou a conversão completa para um ponto mais polar. A mistura de reação foi cuidadosamente extinta com água e em seguida diluída com acetato de etila e 0,5 N tartrato de potássio e sódio. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e as camadas foram separadas. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (5:1) para gerar (2*S**,3*S**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metiltetra-hidrofuran-2-ol (0,46 g, 81,3%).

[0244] Etapa 4: A uma solução de (2*S**,3*S**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metiltetra-hidrofuran-2-ol (0,27 g, 1,3 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado *tert*-butildimetilsilil cloreto ("TBDMS-Cl") (0,250 g, 1,66 mmol), imidazol (0,124 g, 1,82 mmol) e 1,8-diazabicycloundec-7-eno ("DBU") (0,0194 mL, 0,130 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. LC/MS mostrou conversão completa para dois picos menos polares. TLC mostrou duas manchas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, e os orgânicos foram lavados com salmoura (2 X), secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (100:1) para gerar (2*S**,3*S**)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-metilbutanal (0,131 g, 31%).

[0245] Etapa 5: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,116 g, 0,406 mmol) foi dissolvida em EtOH (6 mL) e tratada com (2*S**,3*S**)-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-metilbutanal (0,131 g, 0,406 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em DCM (6 mL) e tratado com iodobenzeno diacetato (0,170 g, 0,528 mmol).

LC/MS depois de 3 horas mostrou a formação do produto desejado com TBS ainda ($M+1$ 589). A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi tomado em THF e tratado com 4 N HCl (2 mL) por 30 minutos. LC/MS mostrou conversão completa ao produto desejado. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi basificado e extraído com acetato de etila. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com etil acetato, etil acetato:MeOH (20:1) para gerar (2*S**,3*S**)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol (0,058 g, 30%). LCMS (APCI+) m/z = 475,2.

EXEMPLO 25



(2*S,3*R**)-3-(4-METOXIFENIL)-2-METIL-3-(7-(2-((TETRA-HIDRO-2*H*-PIRAN-4-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-*A*]PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL**

[0246] Etapa 1: Uma solução de (3*S*,4*S*)-3-(4-metoxifenil)-4-metildi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (0,40 g, 1,94 mmol) em MeOH (5 mL) foi tratada com DBU (0,0289 mL, 0,194 mmol) em temperatura ambiente por 12 horas. NMR do bruto mostrou uma relação 9:1 de mistura trans/cis. A mistura foi concentrada, e o produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (7:1) para gerar (3*R**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metildi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (0,284 g, 71%).

[0247] Etapa 2: A uma solução gelada (-78 °C) de (3*R**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metildi-hidrofuran-2(3*H*)-ona (0,284 g, 1,377 mmol) em THF (6 mL) foi adicionado 1,5 M DIBAL-H (1,239 mL, 1,859 mmol) em tolueno sob

gotejamento, e a mistura foi agitada por 30 minutos, em cujo momento a temperatura do banho atingiu -30 °C. TLC mostrou formação de uma mancha mais polar junto com algum material de partida. A mistura de reação foi resfriada até -60 °C, e à esta foi adicionado mais 1,5 M DIBAL (0,2 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos, e esta foi cuidadosamente extinta com água e diluída com EtOAc e 0,5 N tartrato de potássio e sódio. A mistura foi agitada por 1 hora, e as camadas foram separadas. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado usando cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (5:1) para gerar (3*R**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metiltetra-hidrofuran-2-ol (0,263 g, 91%).

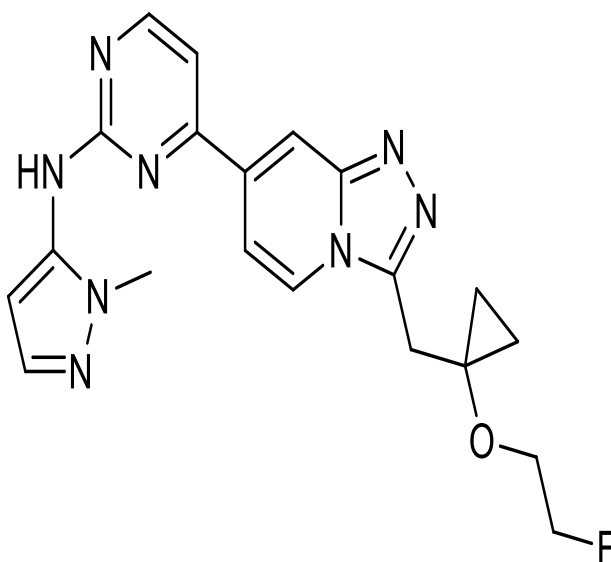
[0248] Etapa 3: A uma solução de (3*R**,4*S**)-3-(4-metoxifenil)-4-metiltetra-hidrofuran-2-ol (0,263 g, 1,263 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado TBDMS-Cl (0,2436 g, 1,616 mmol) e imidazol (0,1204 g, 1,768 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc, e os orgânicos foram lavados com salmoura (2 X), secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (100:1) para gerar (2*R**,3*S**)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-metoxifenil)-3-metilbutanal (0,35 g, 85,9%).

[0249] Etapa 4: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,032 g, 0,11 mmol) foi dissolvida em EtOH (6 mL) e tratada com (2*R*,3*S*)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(4-metoxifenil)-3-metilbutanal (0,036 g, 0,11 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em DCM (6 mL) e tratado com iodobenzeno diacetato (0,047 g, 0,15 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada e purificada via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (1:2), hexanos:acetato de etila (1:4), acetato de etila para gerar 4-(3-((1*R**,2*S**)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-

il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,052 g, 79%).

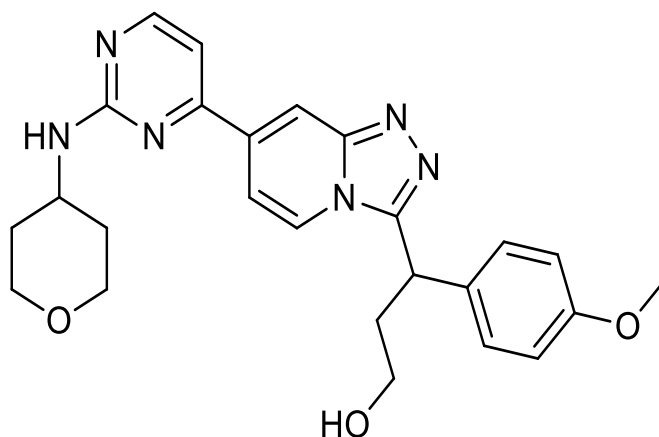
[0250] Etapa 5: Uma solução de 4-(3-((1*R**,2*S**)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,052 g, 0,088 mmol) em THF (5 mL) foi tratada com 1,0 M TBAF em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi tomado em EtOAc e lavado com salmoura duas vezes. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com acetato de etila:MeOH (20:1), acetato de etila:MeOH (1:1) para gerar (2*S**,3*R**)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol (0,030 g, 71,5%). LCMS (APCI+) *m/z* = 475,2.

EXEMPLO 26



4-(3-((1-(2-FLUOROETOXI)CICLOPROPIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0251] 4-(3-((1-(2-Fluoroetoxi)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,066 g, 57%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 23, substituindo 2-fluoroetanol por metanol. LCMS (APCI+) *m/z* = 409,2.

EXEMPLO 27

3-(4-METOXIFENIL)-3-(7-(2-((TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

[0252] Etapa 1: A uma solução a -78 °C de di-isopropilamina (5,84 mL, 41,7 mmol) em THF (12 mL) foi adicionada uma solução de 2,5 M butil-lítio (16,7 mL, 41,7 mmol) em hexanos via uma seringa. A mistura foi agitada em -78 °C por 10 minutos, aquecida até 0 °C por 5 minutos e resfriada até -78 °C por 10 minutos. Uma solução de ácido 2-(4-metoxifenil)acético (3,30 g, 19,9 mmol) em THF (12 mL) foi adicionada à solução de di-isopropilamida lítio ("LDA") a -78 °C usando uma cânula. A mistura de reação foi agitada em -78 °C por 20 minutos, aquecida até temperatura ambiente e agitada por 45 minutos. Uma solução de 1,3,2-dioxatolane 2,2-dióxido (2,46 g, 19,9 mmol) em THF (12 mL) foi adicionada via uma seringa. Éter dimetílico ("DME") (10 mL) foi adicionado, e a mistura de reação foi refluxada por 16 horas. Resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 X). Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado, secos, filtrados e concentrados para gerar 3-(4-metoxifenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (2,22 g, 58,2%).

[0253] Etapa 2: A uma solução gelada (-78 °C) de 3-(4-metoxifenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (0,22 g, 1,14 mmol) em THF (6 mL) foi adicionado 1,5 M DIBAL-H (1,03 mL, 1,55 mmol) em tolueno sob gotejamento, e

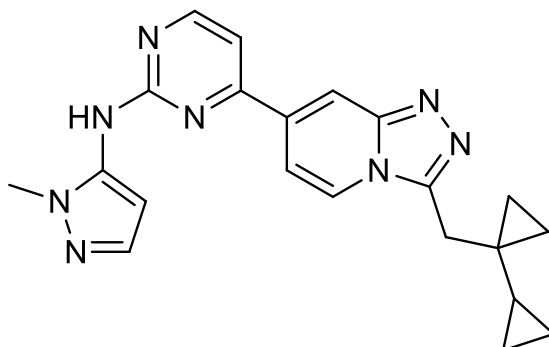
a mistura foi agitada por 30 minutos em cujo momento a temperatura do banho atingiu -30 °C. A mistura foi cuidadosamente extinta com água e diluída com EtOAc e 0,5 N tartrato de potássio e sódio. A mistura foi agitada por 1 hora, e as camadas foram separadas. Os orgânicos foram secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:acetato de etila (5:1) para gerar 3-(4-metoxifenil)tetra-hidrofuran-2-ol (0,14 g, 63%).

[0254] Etapa 3: A uma solução de 3-(4-metoxifenil)tetra-hidrofuran-2-ol (0,140 g, 0,721 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado TBDMS-Cl (0,139 g, 0,923 mmol), imidazol (0,0687 g, 1,01 mmol) e DBU (0,0108 mL, 0,0721 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. LC/MS mostrou conversão completa para um pico menos polar. A mistura foi diluída com EtOAc, e os orgânicos foram lavados com salmoura (2 X), secos, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna, eluindo com hexanos:EtOAc (50:1) para gerar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(4-metoxifenil)butanal.

[0255] Etapa 4: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,0687 g, 0,240 mmol) foi dissolvida em EtOH (6 mL) e tratada com 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(4-metoxifenil)butanal (0,074 g, 0,240 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em DCM (6 mL) e tratado com iodobenzeno diacetato (0,100 g, 0,312 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa. O grupo TBS caiu fora da purificação por HPLC (solvente contém 0,1% TFA). O material foi novamente purificado em placa de TLC preparativa eluindo com acetato de etila:MeOH (20:1) para gerar 3-(4-metoxifenil)-3-(7-(2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol (0,0058 g, 5,25%). LCMS (APCI+)

$m/z = 461,2$.

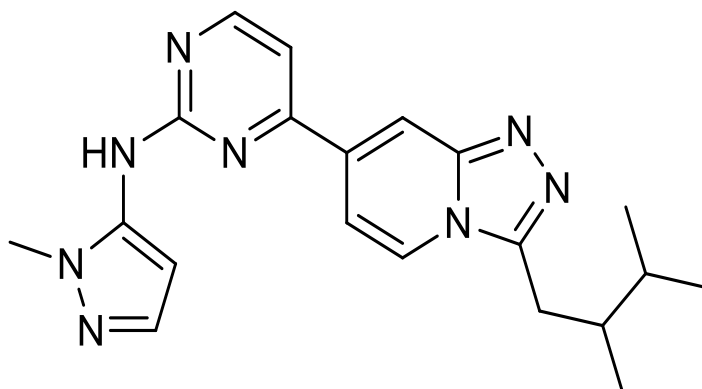
EXEMPLO 28



4-(3-([1,1'-Bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

[0256] 4-(3-([1,1'-Bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (36,2 mg, 34,4%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-il)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9,59 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,45 (t, 2H), 0,21 (t, 2H), 0,12 (m, 2H), -0,24 (m, 2H). LCMS (APCI+) $m/z = 387,2$.

EXEMPLO 29

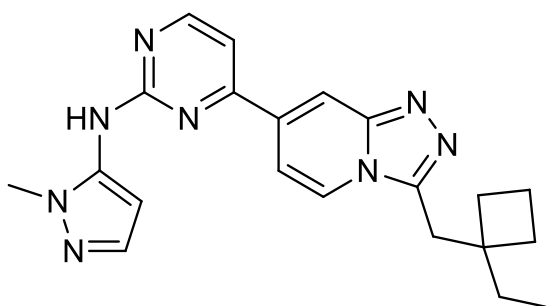


4-(3-(2,3-Dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

[0257] 4-(3-(2,3-Dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-

metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,044 g, 34,5%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 3,4-dimetilpentanoico por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9,60 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 0,92 (dd, 6H), 0,83 (d, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 377,2.

EXEMPLO 30



4-(3-((1-ETILCICLOBUTIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0258] Etapa 1: Etil 2-ciclobutilidenoacetato (408,9 mg, 2,917 mmol) foi dissolvido em THF (14,6 mL, 0,2 M). A solução foi desgaseificada com N₂, e tratada com iodeto de cobre (I) (611,1 mg, 3,209 mmol). Esta foi resfriada até 0 °C e tratada com clorotrimetilsilano (405,8 µL, 3,209 mmol). A mistura foi agitada em 0 °C por 10 minutos e em seguida tratada com brometo de etilmagnésio (2917 µL, 2,917 mmol). Esta foi agitada em 0 °C por 1 hora. A mistura foi extinta com água, e os orgânicos foram extraídos com Et₂O duas vezes, lavados com salmoura e secos com Na₂SO₄. Este foi em seguida concentrado para gerar etil 2-(1-etilciclobutil)acetato (0,2675 g, 53,8%).

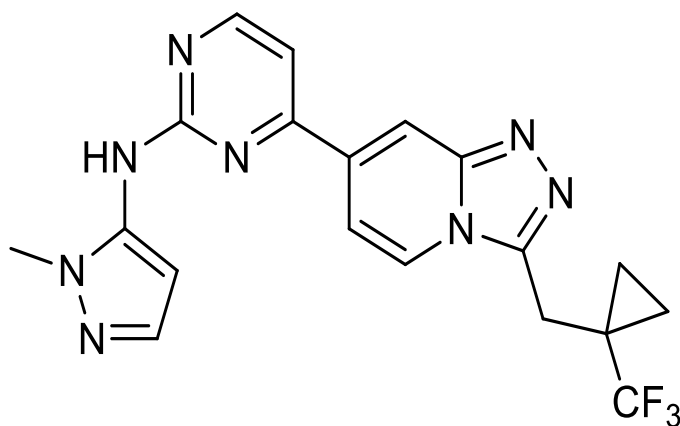
[0259] Etapa 2: Etil 2-(1-etilciclobutil)acetato (267,5 mg, 1,571 mmol) foi dissolvido em 4:1 THF:MeOH (7,9 mL, 0,2 M) e tratado com hidróxido de potássio (2 M em água) (2357 µL, 4,714 mmol). Este foi agitado por 16 horas em temperatura ambiente. A mistura foi trabalhada com DCM e 4,0 N HCl. Os orgânicos foram extraídos duas vezes com DCM, lavados com salmoura e secos

com Na₂SO₄. Este foi concentrado para gerar ácido 2-(1-etilciclobutil)acético.

[0260] Etapa 3: 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (63,6 mg, 0,225 mmol) foi dissolvida em DMF (1,2 mL, 0,2 M) e tratada com ácido 2-(1-etilciclobutil)acético (35,24 mg, 0,2478 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimidacloridrato (47,51 mg, 0,2478 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (33,49 mg, 0,2478 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (78,48 µL, 0,4506 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada e tomada para a etapa seguinte como bruto.

[0261] Etapa 4: 2-(1-Etilciclobutil)-*N*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (91,0 mg, 0,224 mmol) foi dissolvida em AcOH (2,3 mL, 0,1 M) e aquecida até 180 °C por 10 minutos em micro-ondas. A mistura foi concentrada e purificada em HPLC prep de fase reversa para gerar 4-(3-((1-etilciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (32,6 mg, 37,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9,59 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,88 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 389,2.

EXEMPLO 31



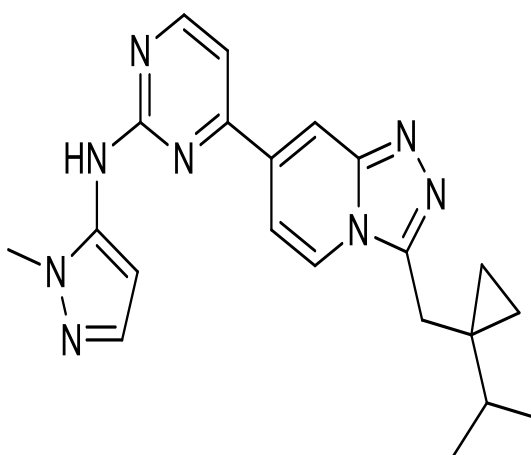
N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-((1-(TRIFLUOROMETIL)CICLOPROPIL)METIL)-

[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0262] *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((1-

(trifluorometil)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,0502 g, 34,2%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9,60 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,05 (m, 4H). LCMS (APCI+) m/z = 415,1.

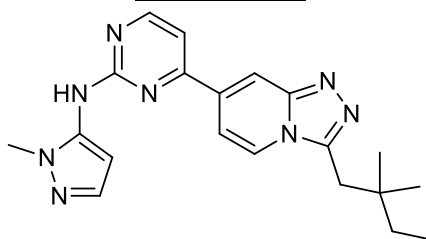
EXEMPLO 32

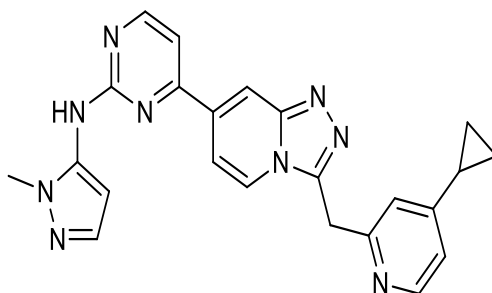


4-(3-((1-ISOPROPILCICLOPROPIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0263] 4-(3-((1-Isopropilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,025,6 g, 24,1%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(1-isopropilciclopropil)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9,54 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,89 (d, 6H), 0,35 (m, 2H), 0,26 (m, 2H). LCMS (APCI+) m/z = 389,2.

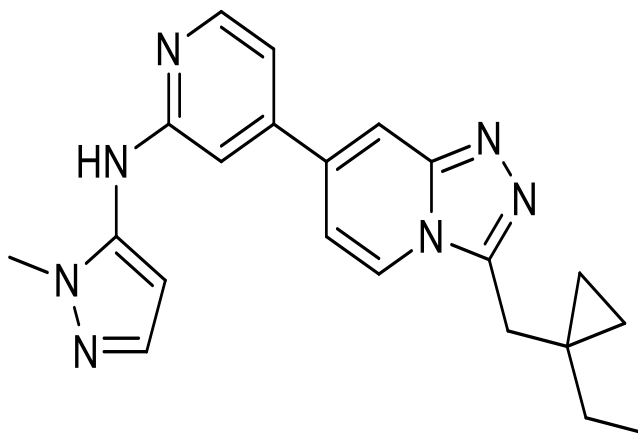
EXEMPLO 33



EXEMPLO 35

4-(3-((4-CICLOPROPILPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0266] 4-(3-((4-Ciclopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,0043, 15,5%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,53 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* = 424,2.

EXEMPLO 36

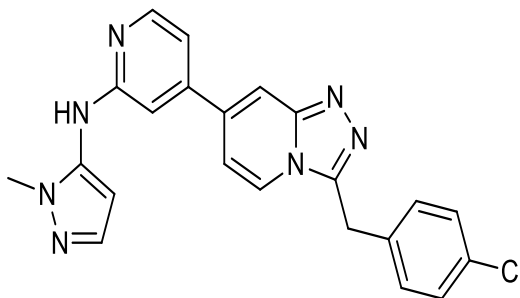
4-(3-((1-ETILCICLOPROPIL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0267] Etapa 1: 2'-Hidrazinil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (89,7 mg, 0,319 mmol) foi dissolvida em DMF (1,6 mL, 0,2 M)

e tratada com ácido 2-(1-etilciclopropil)acético (44,95 mg, 0,3507 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidacloridrato (67,24 mg, 0,3507 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (47,39 mg, 0,3507 mmol), e *N,N*-di-isopropiletilamina (111,08 µL, 0,6377 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada e levada para a etapa seguinte como bruto.

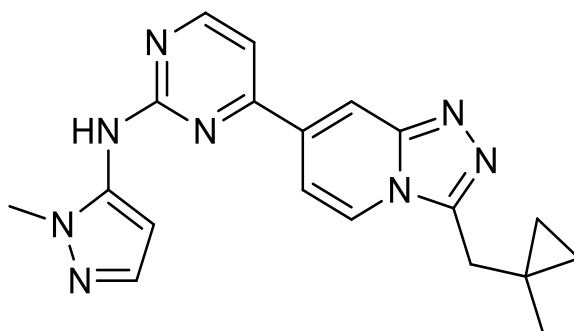
[0268] Etapa 2: 2-(1-Etilciclopropil)-*N*-(2'-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)aceto-hidrazida (124,0 mg, 0,3168 mmol) foi dissolvida em AcOH (1,6 mL, 0,1 M) e aquecida até 180 °C por 10 minutos em micro-ondas. A mistura foi concentrada e purificada em HPLC prep de fase reversa para gerar 4-(3-((1-etilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina (0,0393 g, 33,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,92 (t, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 374,2.

EXEMPLO 37



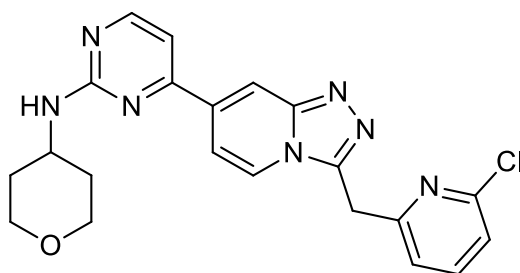
4-(3-(4-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0269] 4-(3-(4-Clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina (0,0267 g, 14,5%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 36, ácido substituindo 2-(4-clorofenil)acético por ácido 2-(1-etilciclopropil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,91 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,25 (dd, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,69 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 416,1.

EXEMPLO 38

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-((1-METILCICLOPROPIL)METIL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

N-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((1-metilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,0028 g, 5,25%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(1-metilciclopropil)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,87 (m, 1H), 0,52 (t, 2H), 0,49 (t, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* = 361,2.

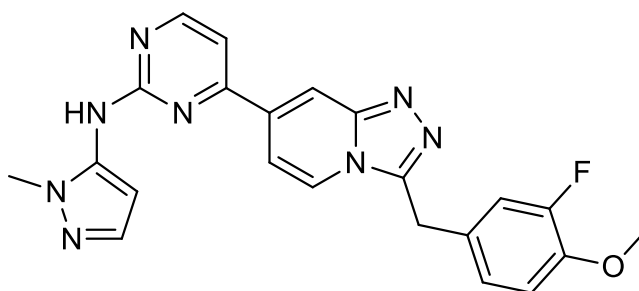
EXEMPLO 39

4-(3-((6-CLOROPIRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-
HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0270] 4-(2-Hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (102,2 mg, 0,3569 mmol) foi dissolvida em DCM (3,6 mL, 0,1 M) e tratada com ácido (6-cloropiridin-2-il)acético (61,24 mg, 0,3569 mmol), trifetilfosfina (280,85 mg, 1,0708 mmol), *N,N*-di-isopropiletilamina (124,34 µL, 0,71386 mmol) e tricloroacetoneitrila (143,2 µL, 1,428 mmol). Este foi em seguida

aquecido até 150 °C por 5 minutos em micro-ondas. A mistura foi concentrada e purificada em HPLC prep de fase reversa para gerar 4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (0,0218 g, 14,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,44 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,56 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* = 422,1.

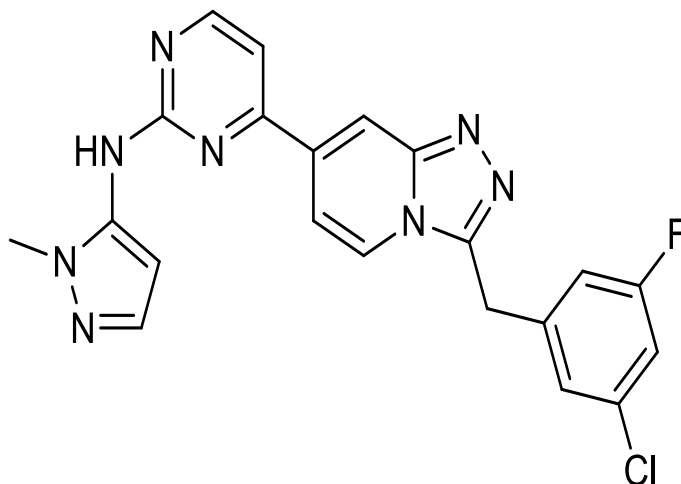
EXEMPLO 40



4-(3-(3-FLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0271] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 431,2.

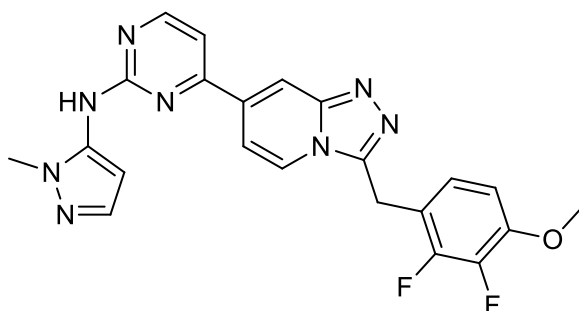
EXEMPLO 41



4-(3-(3-CLORO-5-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0272] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-cloro-5-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435,1$.

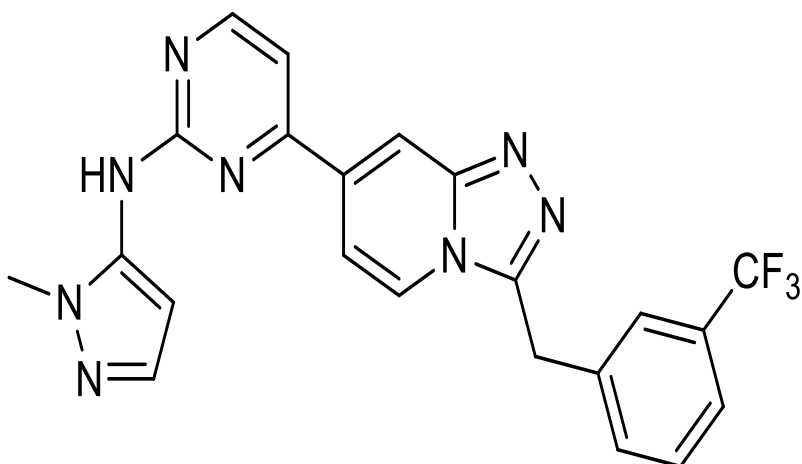
EXEMPLO 42



4-(3-(2,3-DIFLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0273] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 449,2$.

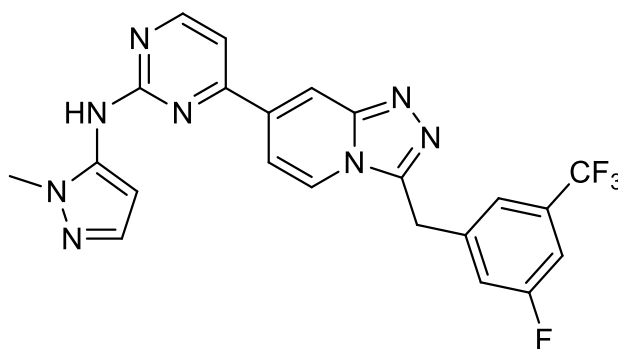
EXEMPLO 43



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(3-(TRIFLUOROMETIL)BENZIL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0274] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,63 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55-7,70 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 451,2$.

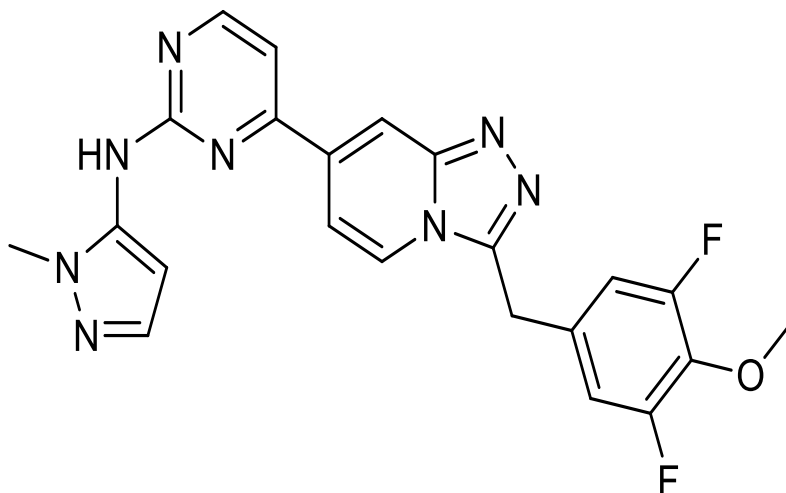
EXEMPLO 44



4-(3-(3-FLUORO-5-(TRIFLUOROMETIL)BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-
N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0275] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 469,1$.

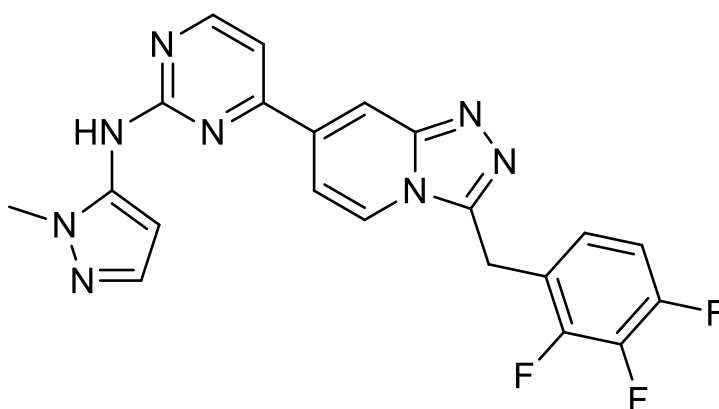
EXEMPLO 45



4-(3-(3,5-DIFLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0276] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 449,2$.

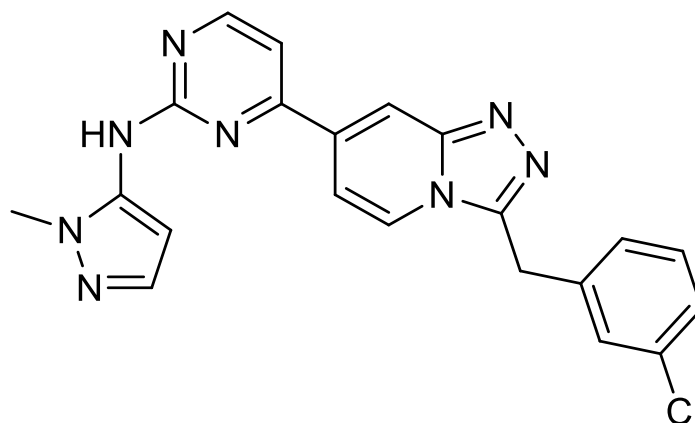
EXEMPLO 46



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2,3,4-TRIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0277] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2,3,4-trifluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 437,1$.

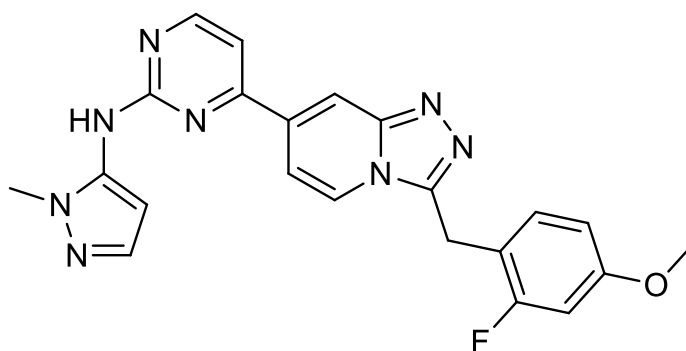
EXEMPLO 47



4-(3-(3-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0278] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

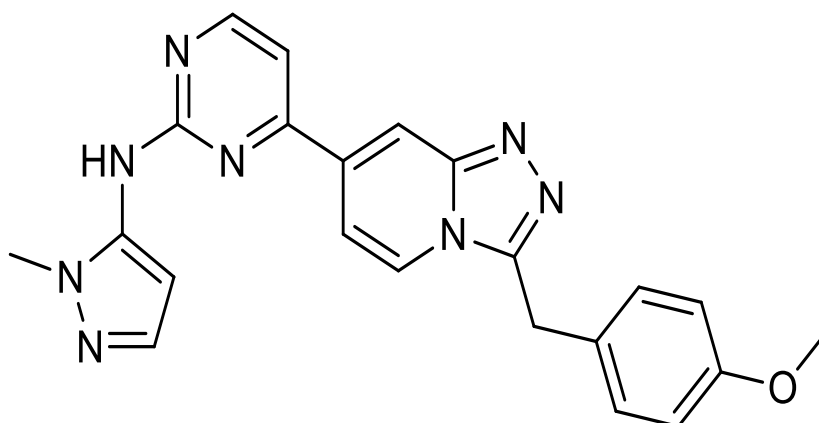
EXEMPLO 48



4-(3-(2-FLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0279] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 431,2$.

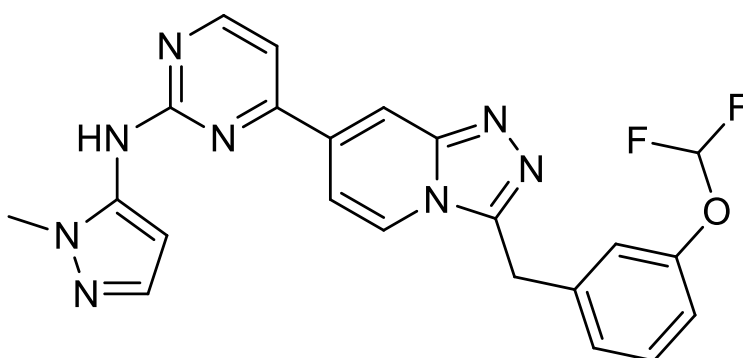
EXEMPLO 49



4-(3-(4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0280] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,71 (s, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 413,2$.

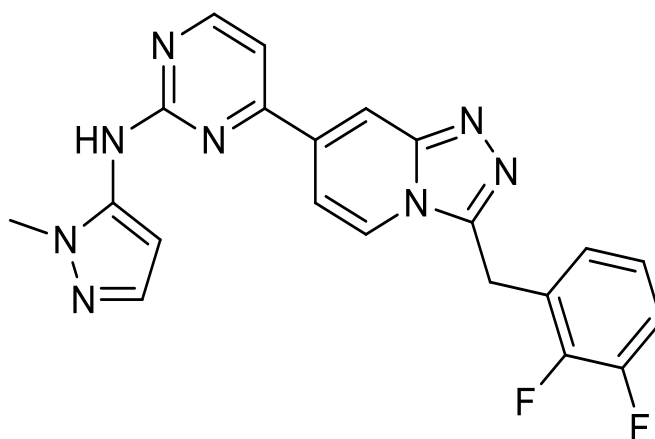
EXEMPLO 50



4-(3-(3-(DIFLUOROMETOXI)BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0281] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-(difluorometoxi)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,00-7,40 (m, 5H), 6,30 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 449,2$.

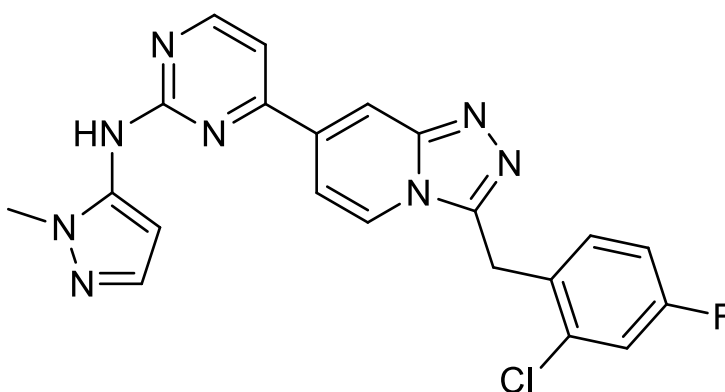
EXEMPLO 51



4-(3-(2,3-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0282] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(2,3-difluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,11-7,34 (m, 4H), 6,42 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 419,1$.

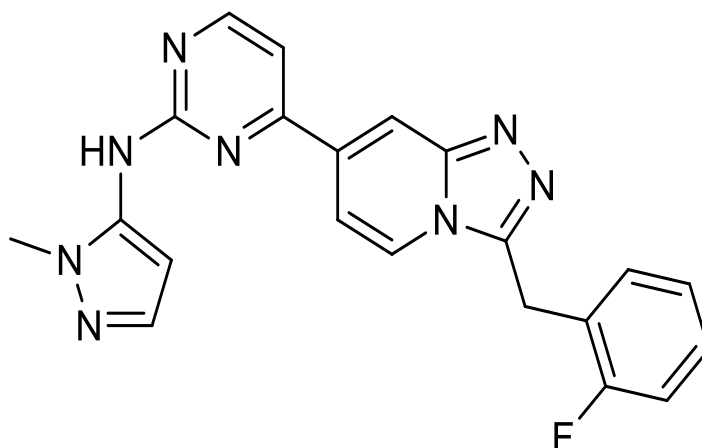
EXEMPLO 52



4-(3-(2-CLORO-4-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0283] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435,1$.

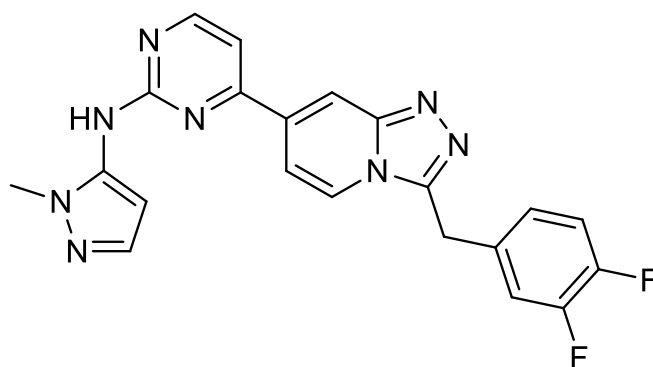
EXEMPLO 53



4-(3-(2-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0284] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,2$.

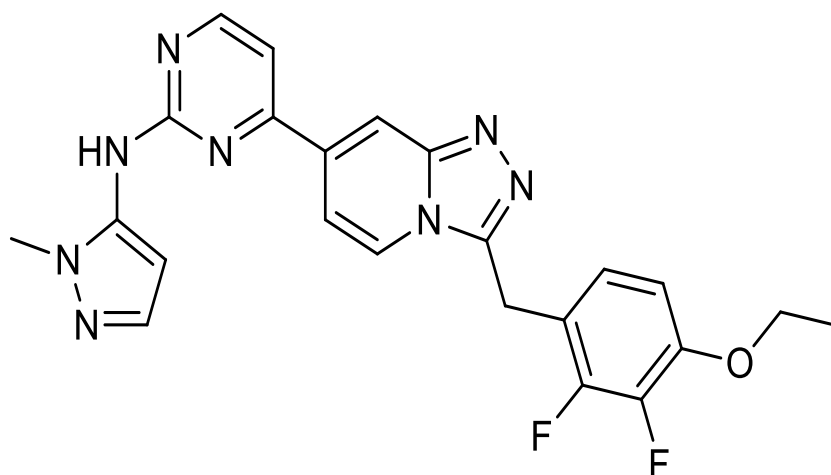
EXEMPLO 54



4-(3-(3,4-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0285] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3,4-difluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 419,1$.

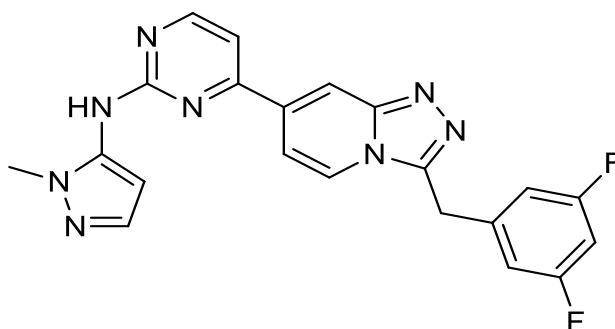
EXEMPLO 55



4-(3-(4-ETOXI-2,3-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0286] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-etoxi-2,3-difluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,35 (t, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 463,2$.

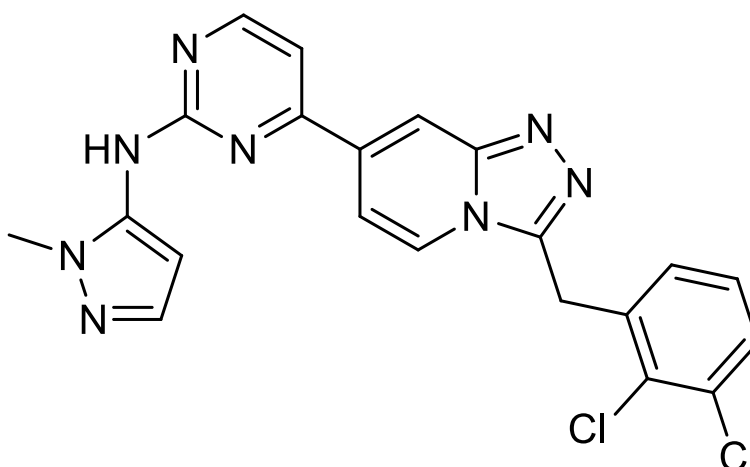
EXEMPLO 56



4-(3-(3,5-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0287] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3,5-difluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,05-7,22 (m, 3H), 6,31 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 419,1$.

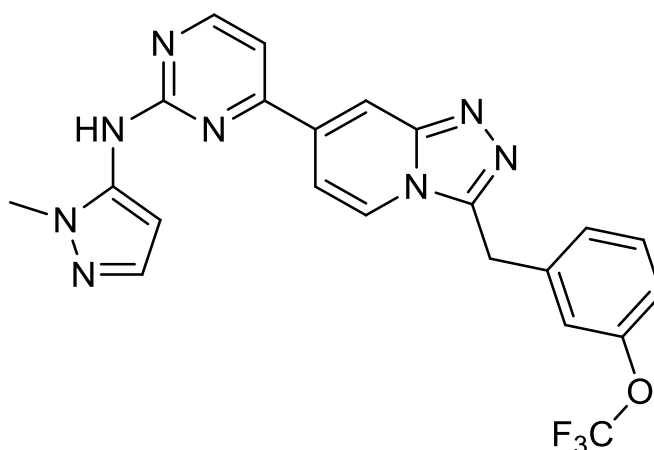
EXEMPLO 57



4-(3-(2,3-DICLORO BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0288] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2,3-diclorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24-7,38 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 451,1$.

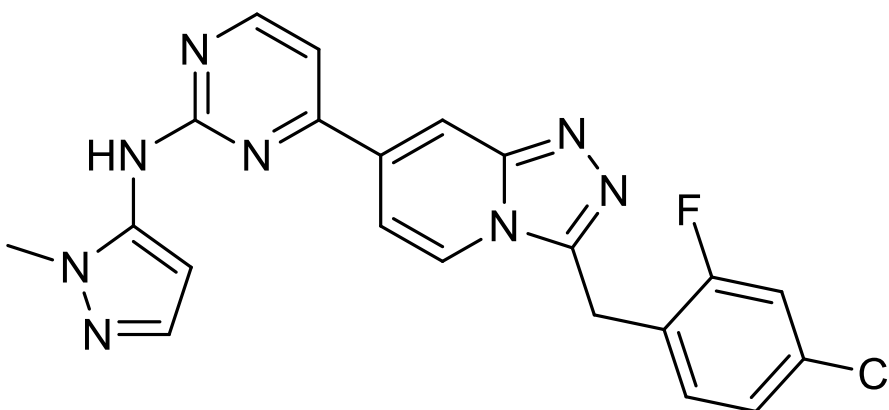
EXEMPLO 58



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(3-(TRIFLUOROMETOXI) BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0289] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 467,1$.

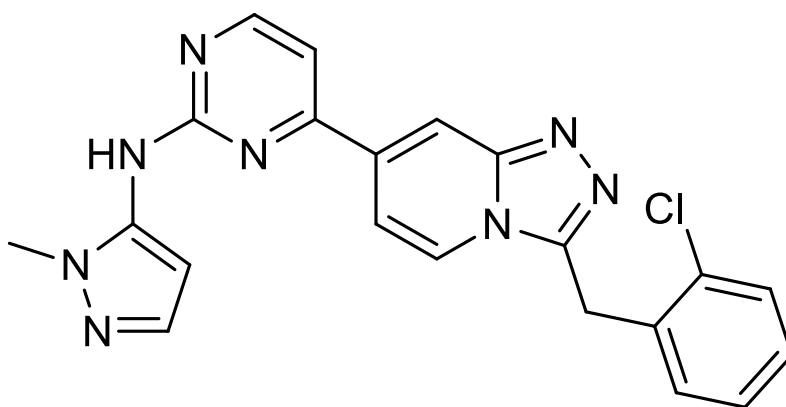
EXEMPLO 59



4-(3-(4-CLORO-2-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0290] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435,1$.

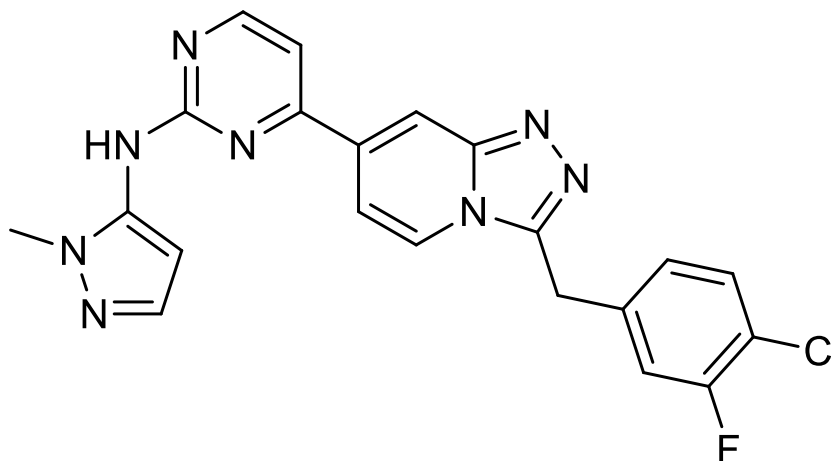
EXEMPLO 60



4-(3-(2-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0291] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(2-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

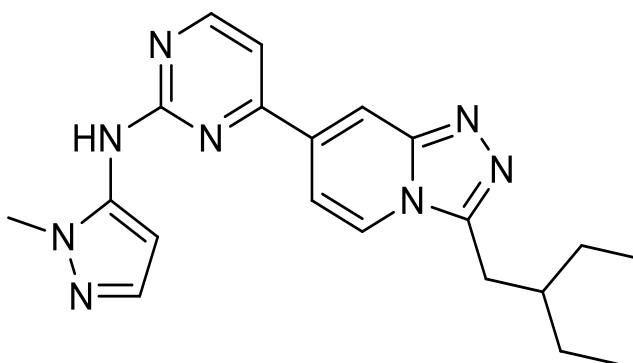
EXEMPLO 61



4-(3-(4-CLORO-3-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0292] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54-8,62 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435,1$.

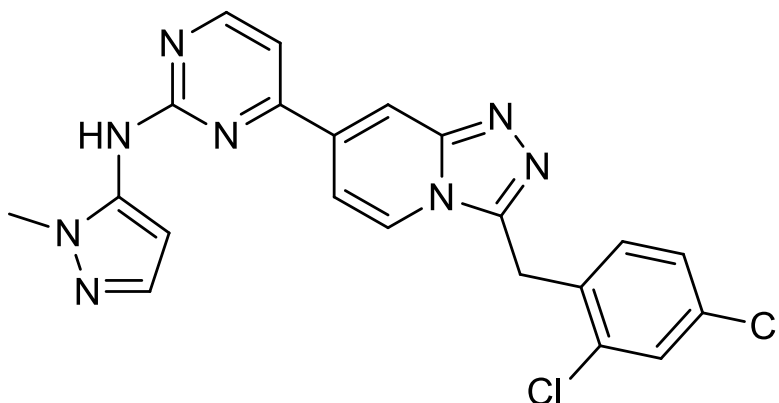
EXEMPLO 62



4-(3-(2-ETILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0293] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 3-etilpentanoico. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,06 (d, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,35 (m, 4H), 0,87 (t, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 377,2$.

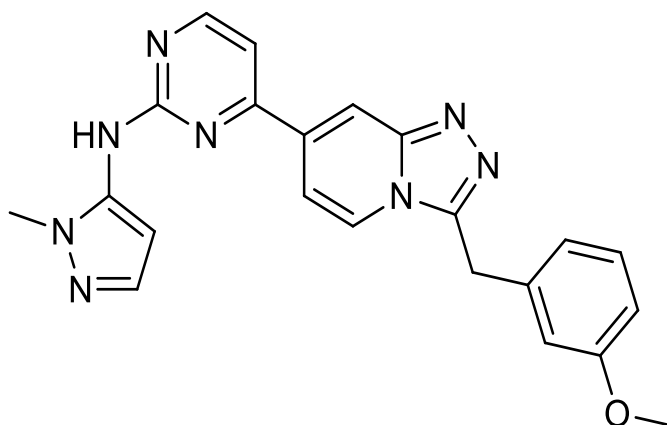
EXEMPLO 63



4-(3-(2,4-DICLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0294] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2,4-diclorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 6,31 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 454,1$.

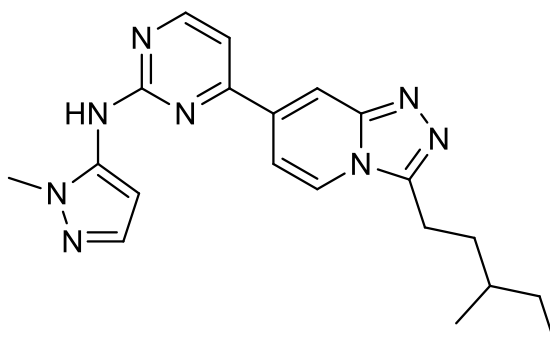
EXEMPLO 64



4-(3-(3-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0295] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 413,2$.

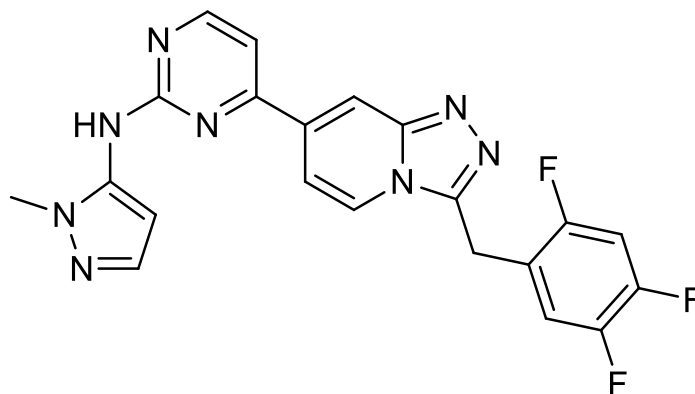
EXEMPLO 65



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(3-METILPENTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0296] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 4-metilhexanoico. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 0,94 (d, 3H), 0,87 (t, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 377,2$.

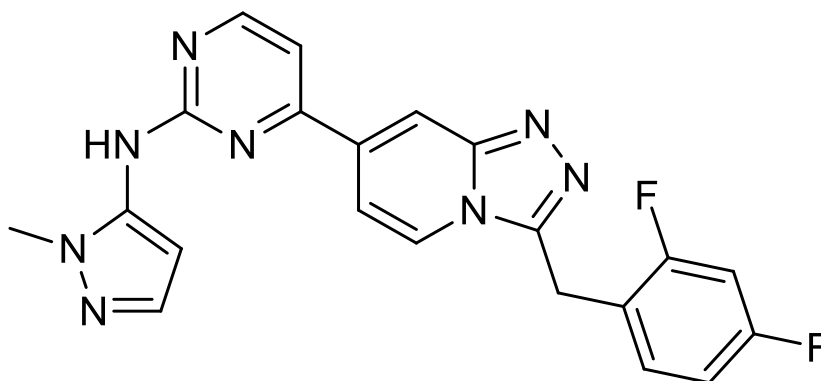
EXEMPLO 66



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2,4,5-TRIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0297] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(2,4,5-trifluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 437,1$.

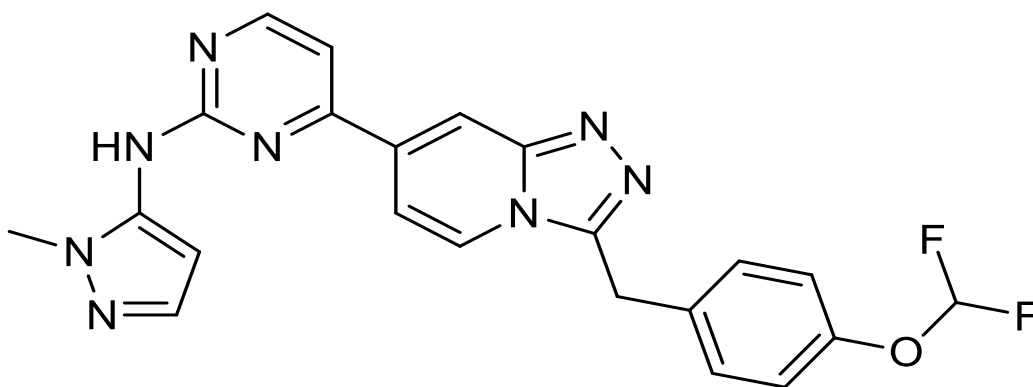
EXEMPLO 67



4-(3-(2,4-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0298] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,93-7,07 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 419,2$.

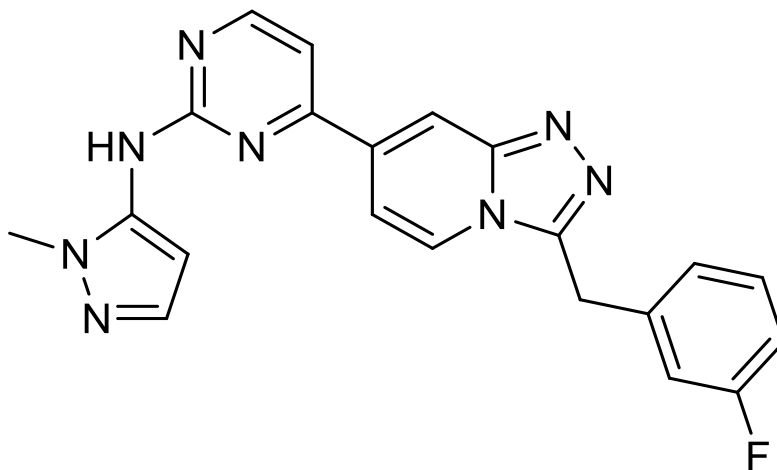
EXEMPLO 68



4-(3-(4-(DIFLUOROMETOXI)BENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINAAMINE

[0299] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-(difluorometoxi)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 449,1$.

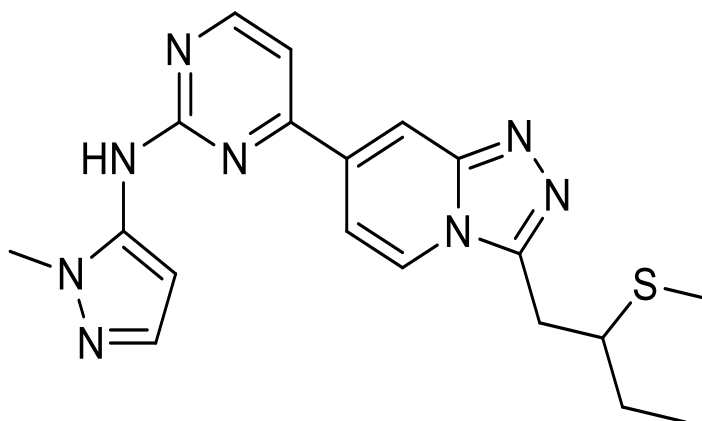
EXEMPLO 69



4-(3-(3-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0300] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(3-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,93-7,06 (m, 3H), 6,34 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,1$.

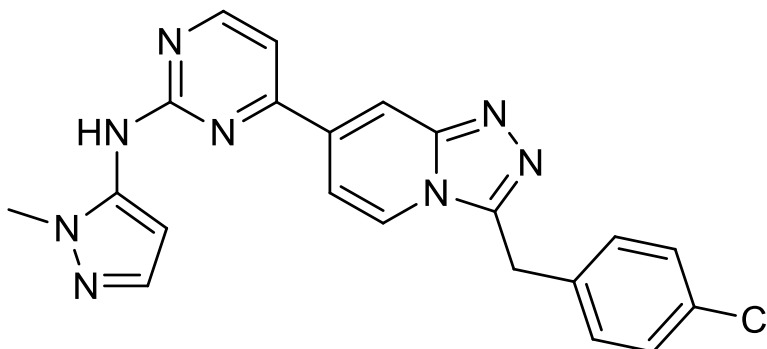
EXEMPLO 70



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-(METILTIO)BUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0301] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 3-(metiltio)pentanoico. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,43 (d, 2H), 3,12 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,55-1,78 (m, 2H), 1,01 (t, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 395,2$.

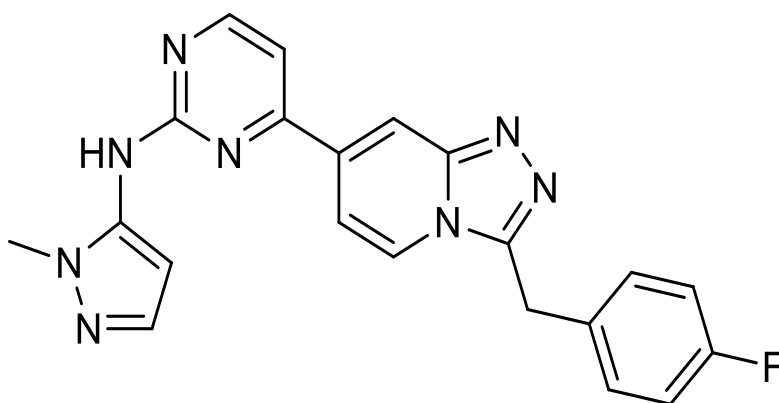
EXEMPLO 71



4-(3-(4-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0302] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(4-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 6,41 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

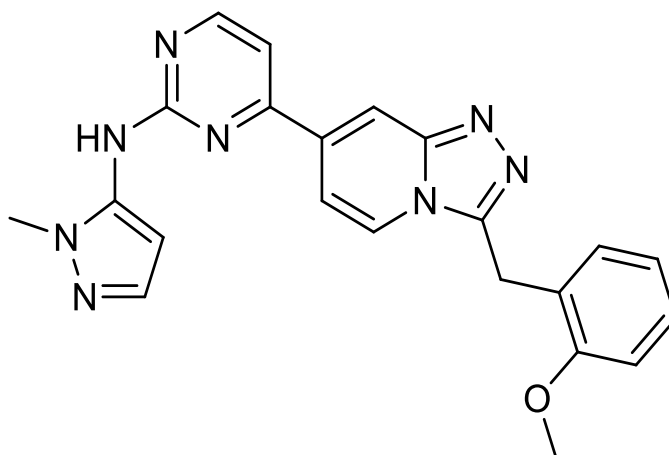
EXEMPLO 72



4-(3-(4-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0303] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-fluorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,31 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,1$.

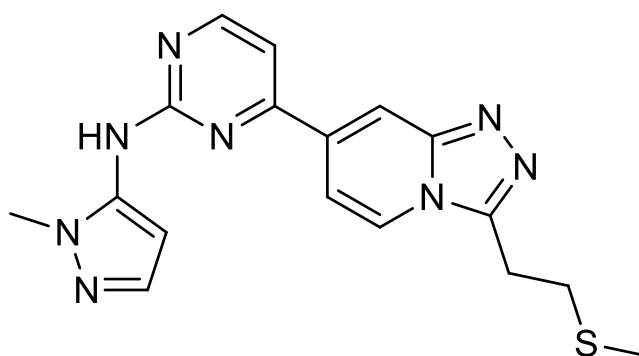
EXEMPLO 73



4-(3-(2-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0304] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(2-metoxifenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 413,2.

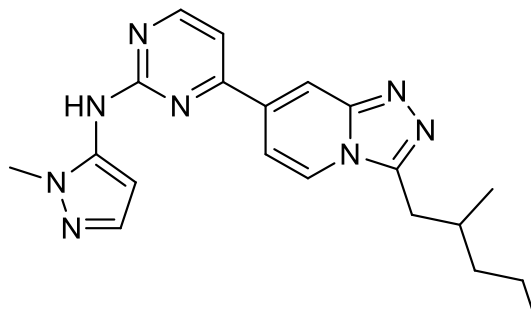
EXEMPLO 74



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-(METILTIO)ETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0305] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 3-(metiltio)propanoico. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,60 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,12 (s, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 367,1.

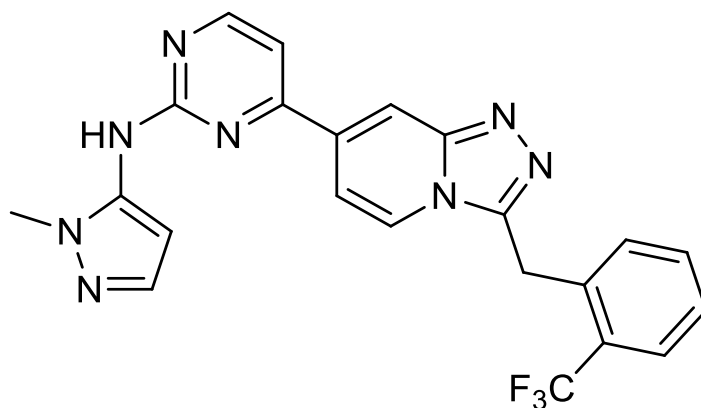
EXEMPLO 75



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-METILPENTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

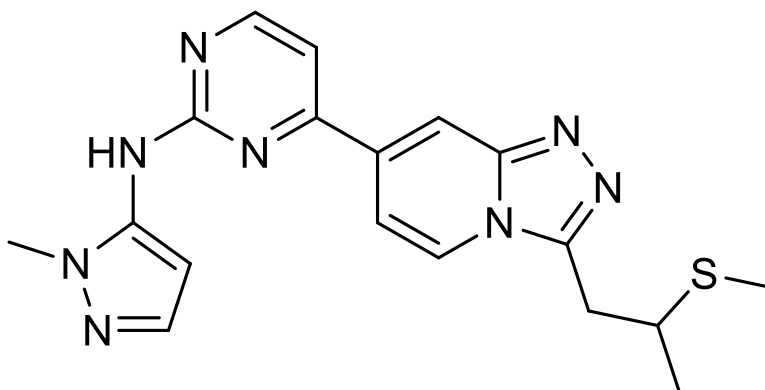
[0306] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 3-

metilhexanoico. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,18-1,43 (m, 4H), 0,91 (d, 3H), 0,85 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 377,2$.

EXEMPLO 76

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-(TRIFLUOROMETIL)BENZIL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0307] Preparada de acordo com o Exemplo 4, usando ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51-7,66 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 451,2$.

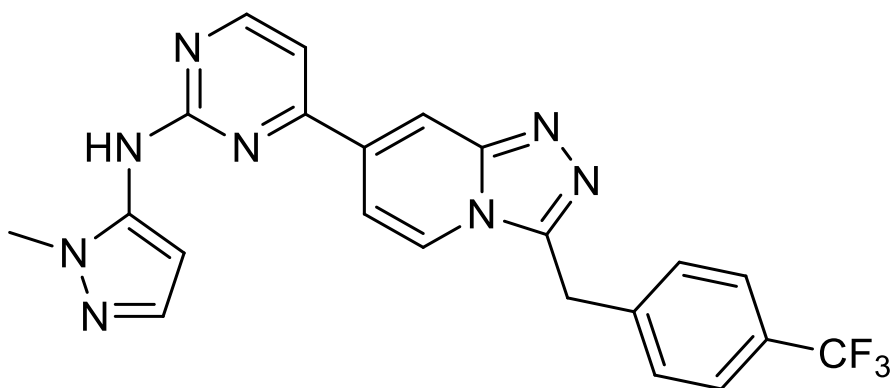
EXEMPLO 77

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-(METILTIO)PROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-
A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0308] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 3-

(metiltio)butanoico. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28-3,49 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,33 (d, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 381,1$.

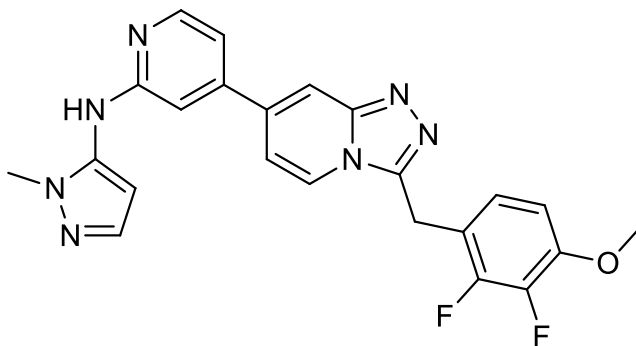
EXEMPLO 78



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(4-(TRIFLUOROMETIL)BENZIL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0309] Preparada de acordo com o Exemplo 6, usando ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,60 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 7,69 (m, 4H), 7,56 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 451,2$.

EXEMPLO 79



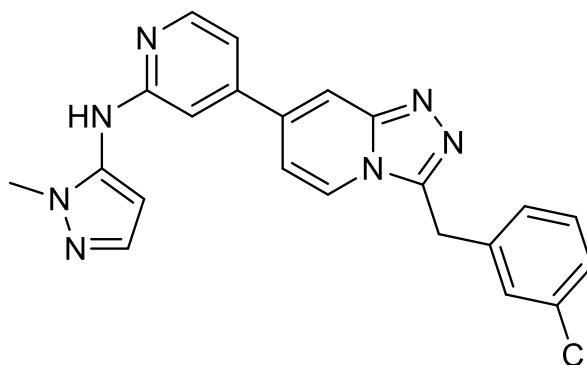
4-(3-(2,3-DIFLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-
METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0310] Etapa 1: 2'-Hidrazinil-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (40 mg, 0,14 mmol), hidroxibenzotriazol ("HOBt") (21 mg, 0,16

mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida cloridrato (30 mg, 0,16 mmol) e ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético (29 mg, 0,14 mmol) foram diluídos com DMF (1 mL), seguido pela adição de DIEA (d 0,742) (50 µL, 0,28 mmol). Após agitação por 3 horas, a reação foi concentrada para obter 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-*N'*-(2'-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)aceto-hidrazida (66 mg, 0,14 mmol, 100% de rendimento). O material foi tomado como bruto.

[0311] Etapa 2: 2-(2,3-Difluoro-4-metoxifenil)-*N'*-(2'-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)aceto-hidrazida (55 mg, 0,12 mmol) foi diluída com ácido glacial acético puro (1 mL), vedada e aquecida até 150 °C em micro-ondas por 10 minutos. A reação foi deixada resfriar e em seguida concentrada. O material foi purificado em sílica gel eluindo com 10% metanol:DCM (1% NH₄OH) para gerar 4-(3-(2,3-difluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina (33 mg, 0,074 mmol, 62% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 4H), 8,12 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 448,2.

EXEMPLO 80

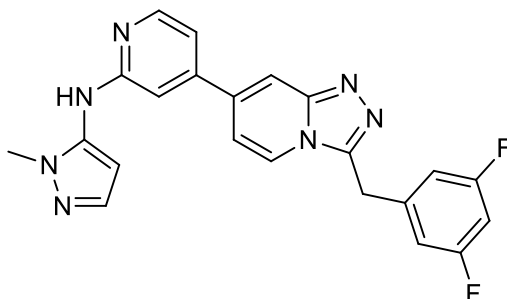


4-(3-(3-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0312] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido

2-(3-clorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19-7,38 m(6H), 7,10 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 416,1$.

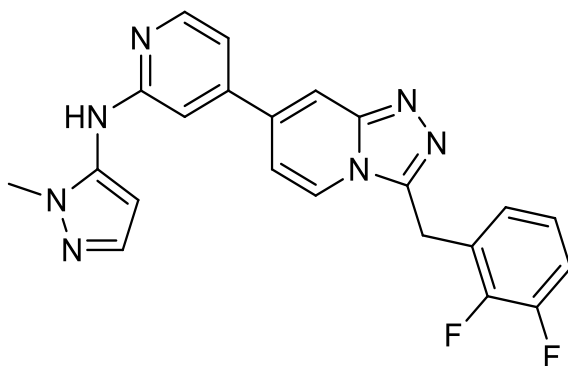
EXEMPLO 81



4-(3-(3,5-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0313] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido 2-(3,5-difluorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,29 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 418,1$.

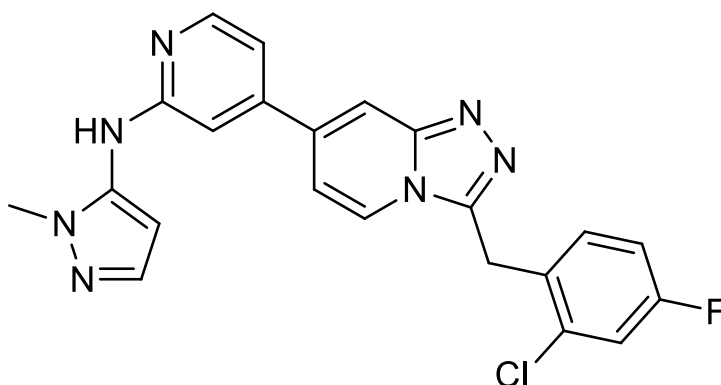
EXEMPLO 82



4-(3-(2,3-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

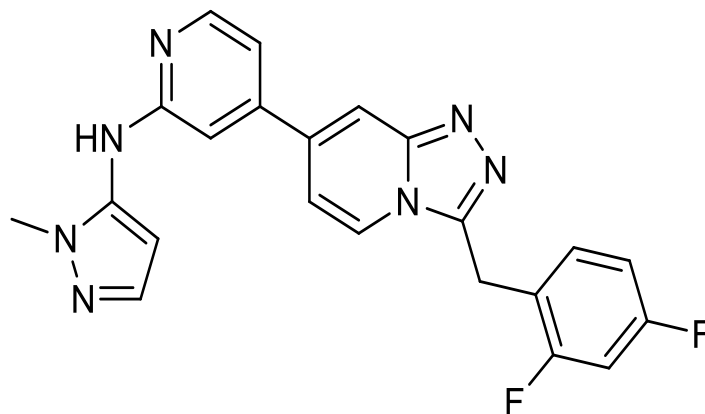
[0314] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido 2-(2,3-difluorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H

NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,07-7,41 (m, 7H), 6,29 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 418,1$.

EXEMPLO 83

4-(3-(2-CLORO-4-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0315] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 434,1$.

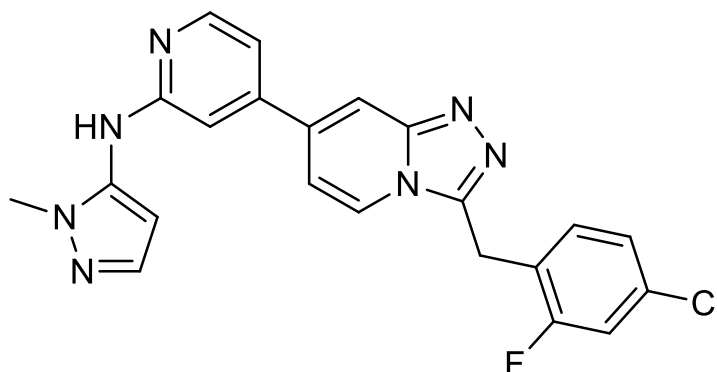
EXEMPLO 84

4-(3-(2,4-DIFLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0316] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido

2-(2,4-difluorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 418,1$.

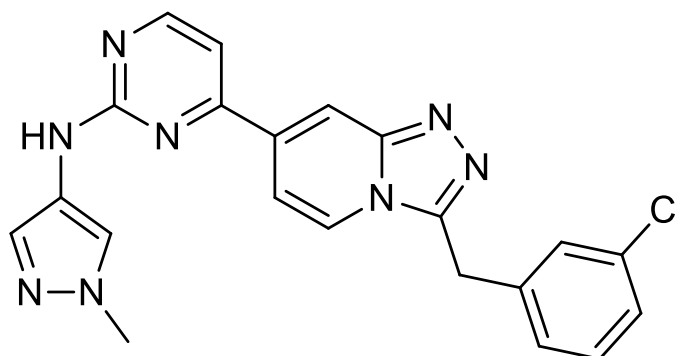
EXEMPLO 85



4-(3-(4-CLORO-2-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0317] Preparada de acordo com o Exemplo 79, substituindo ácido 2-(4-cloro-2-fluorofenil)acético por ácido 2-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 434,1$.

EXEMPLO 86

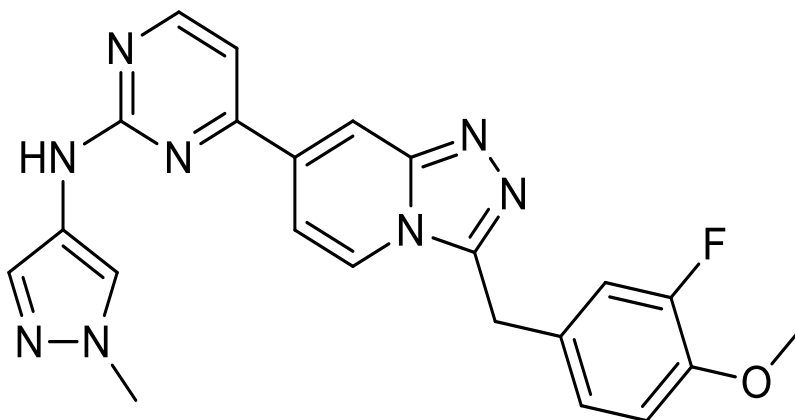


4-(3-(3-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0318] Preparada de acordo com o Exemplo 47, substituindo 1-

metil-1*H*-pirazol-4-amina por 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

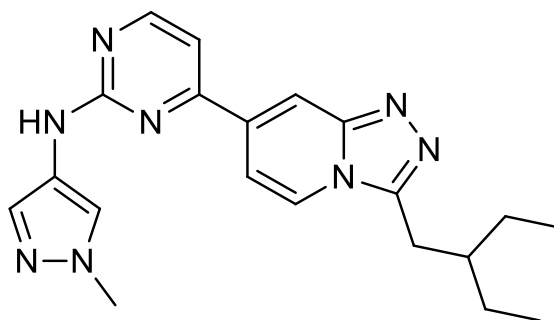
EXEMPLO 87



4-(3-(3-FLUORO-4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0319] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,04-7,18 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 431,2$.

EXEMPLO 88

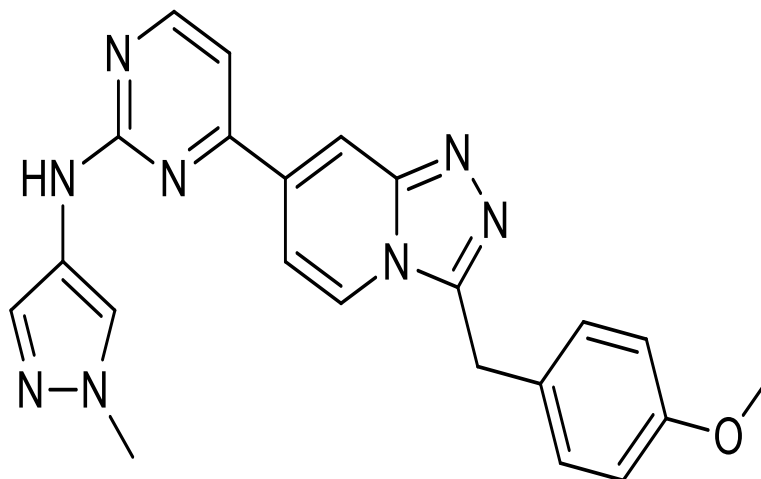


4-(3-(2-ETILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0320] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido

3-etilpentanoico por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,62 (s, 1H), 8,54 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,37 (m, 4H), 0,88 (t, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 377,2$.

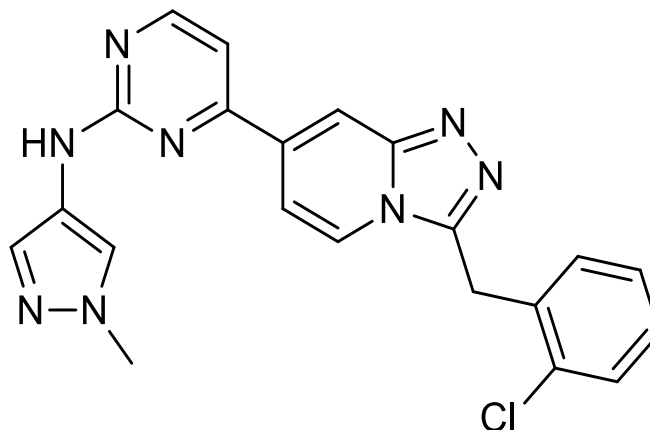
EXEMPLO 89



4-(3-(4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0321] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(4-metoxifenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,61 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,48 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 413,2$.

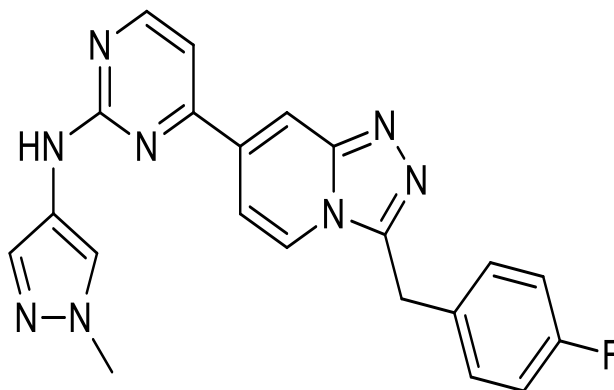
EXEMPLO 90



4-(3-(2-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0322] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(2-clorofenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

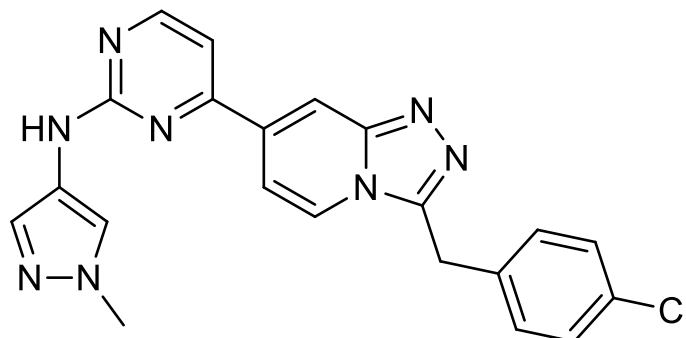
EXEMPLO 91



4-(3-(4-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0323] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(4-fluorofenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,55 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,15 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,1$.

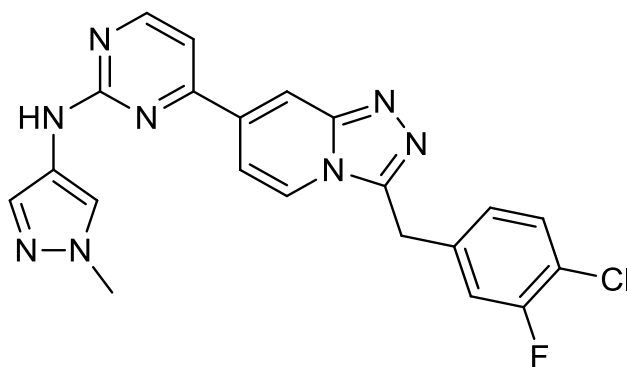
EXEMPLO 92



4-(3-(4-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0324] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(4-clorofenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,1$.

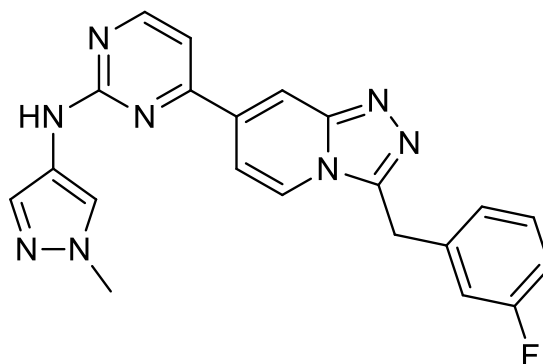
EXEMPLO 93



4-(3-(4-CLORO-3-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0325] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435$.

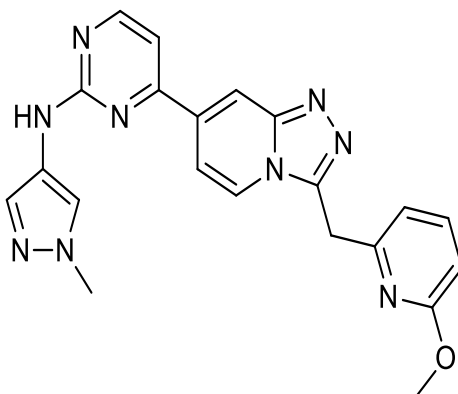
EXEMPLO 94



4-(3-(3-FLUOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0326] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(3-fluorofenil)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,2$.

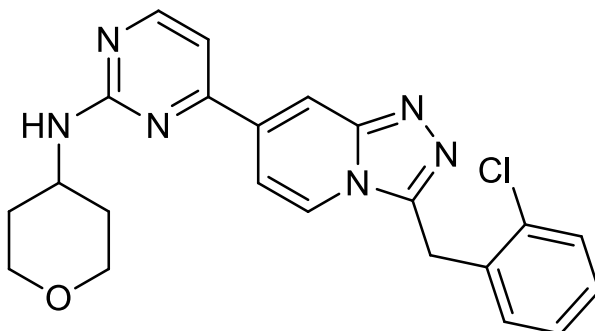
EXEMPLO 95



4-(3-((6-METOXIPYRIDIN-2-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0327] Preparada de acordo com o Exemplo 86, substituindo ácido 2-(6-metoxipiridin-2-il)acético por ácido 2-(3-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 414,2$.

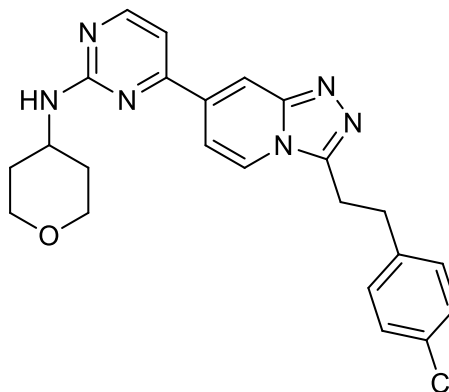
EXEMPLO 96



4-(3-(2-CLOROBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0328] Preparada de acordo com o Exemplo 60, substituindo tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina por 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 421,1.

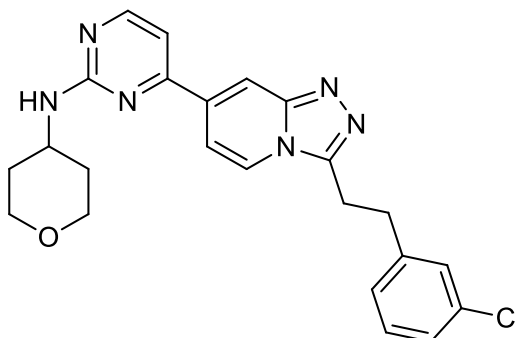
EXEMPLO 97



4-(3-(4-CLOROFENETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0329] Preparada de acordo com o Exemplo 96, substituindo ácido 3-(4-clorofenil)propanoico por ácido 2-(2-clorofenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 435,2.

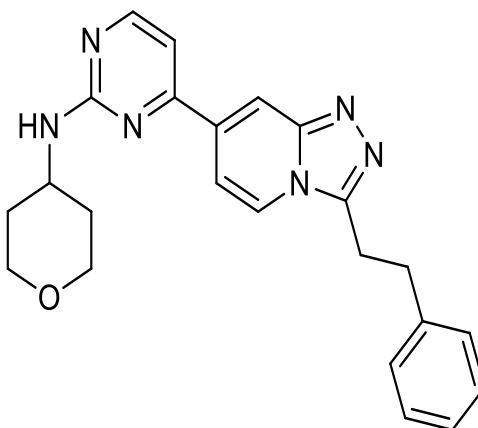
EXEMPLO 98



4-(3-(3-CLOROFENETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0330] Preparada de acordo com o Exemplo 96, substituindo ácido 3-(3-clorofenil)propanoico por ácido 2-(2-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16-7,28 (m, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 435,1$.

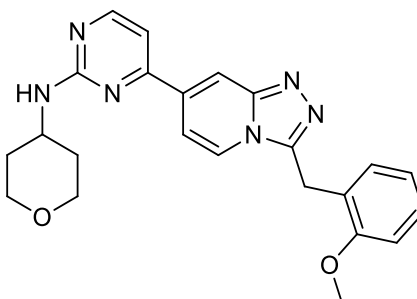
EXEMPLO 99



4-(3-FENETIL-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0331] Preparada de acordo com o Exemplo 96, substituindo ácido 3-fenilpropanoico por ácido 2-(2-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 2H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 401,2$.

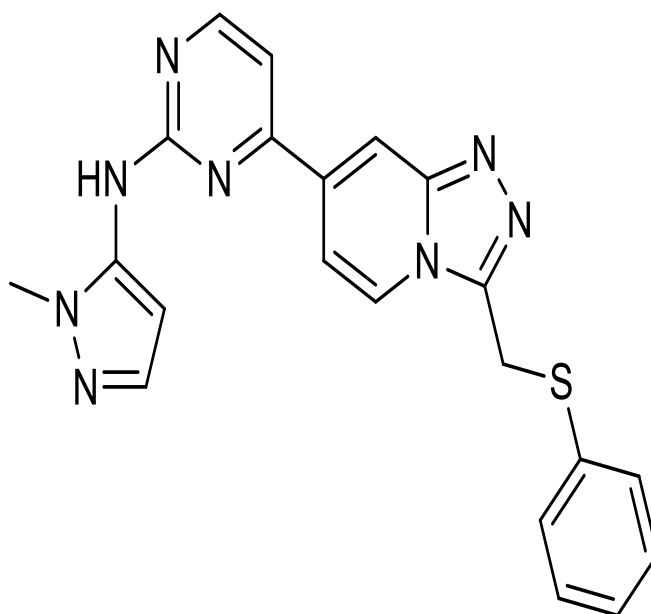
EXEMPLO 100



4-(3-(2-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

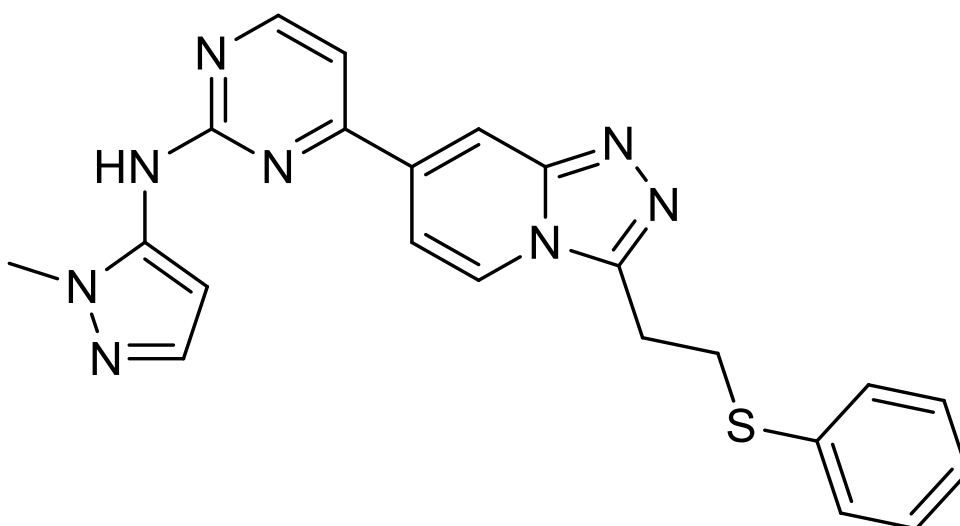
[0332] Preparada de acordo com o Exemplo 96, substituindo ácido 2-(2-metoxifenil)acético por ácido 2-(2-clorofenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,54 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 2H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 417,2$.

EXEMPLO 101



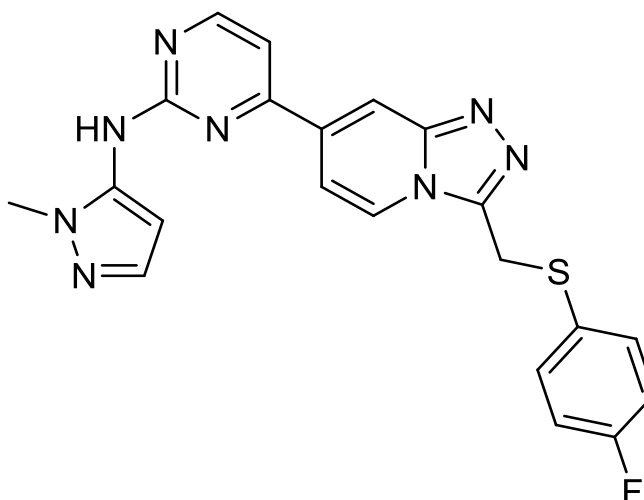
N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-((FENILTIO)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0333] *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((feniltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,056 g, 74%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(feniltio)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LCMS (APCI+) $m/z = 415,1$.

EXEMPLO 102

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-(FENILTIO)ETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

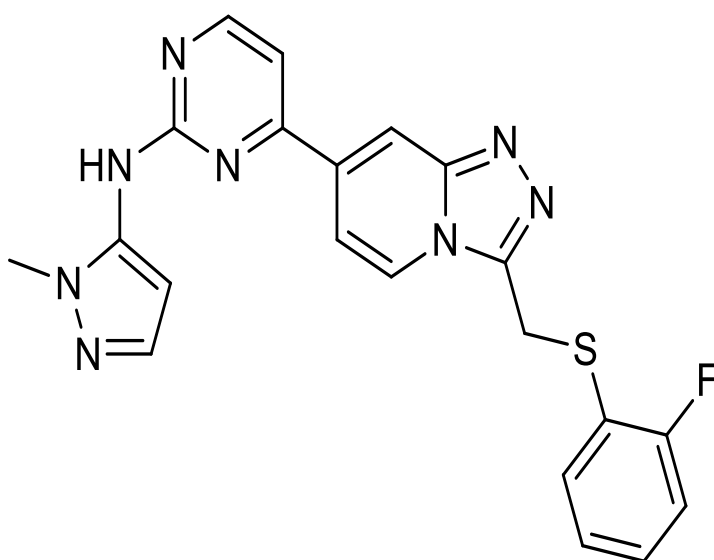
[0334] *N*-(1-Metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(feniltio)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,070 g, 83%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 3-(feniltio)propanoico por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,42 (m, 2H). LCMS (APCI+) *m/z* = 429,1.

EXEMPLO 103

4-(3-(((4-FLUOROFENIL)TIO)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

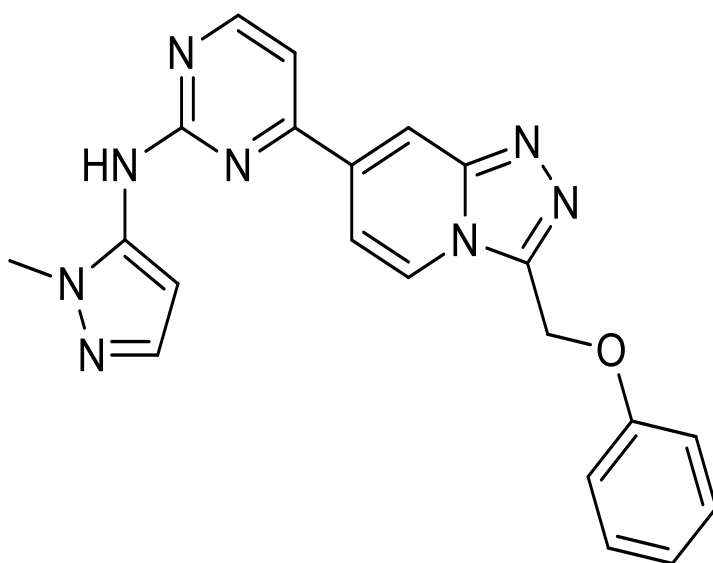
[0335] 4-(3-(((4-Fluorofenil)tio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,042 g, 56%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-((4-fluorofenil)tio)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,57 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,93 (t, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 433,1.

EXEMPLO 104



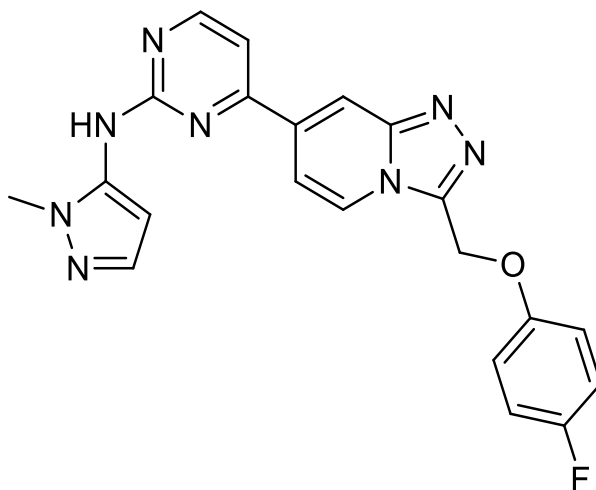
4-(3-(((2-FLUOROFENIL)TIO)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0336] 4-(3-(((2-Fluorofenil)tio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,030 g, 92%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-((2-fluorofenil)tio)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,38 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 433,1.

EXEMPLO 105

N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(FENOXIMETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

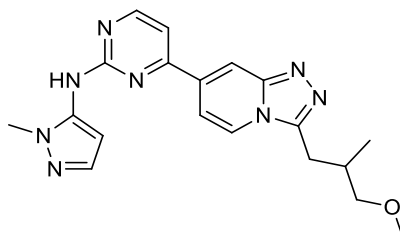
[0337] *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(fenoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0,021 g, 50%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-fenoxiacético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,56 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,69 (s, 2H) 3,82 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 399,2.

EXEMPLO 106

4-(3-((4-FLUOROFENOXI)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0338] 4-(3-((4-Fluorofenoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (0,041 g, 56%) foi preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 6, substituindo ácido 2-(4-fluorofenoxi)acético por ácido 2-(4-(metiltio)fenil)acético. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,57 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* = 417,1.

EXEMPLO 107



4-(3-(3-METOXI-2-METILPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0339] Etapa 1: Uma solução de benzil 2-(trifenilfosforanilideno)acetato (15,4 g, 37,5 mmol) em diclorometano (22,7 mL, 34,1 mmol) foi resfriada até 0 °C e tratada com 1-metoxipropan-2-ona (3,0 g, 34,1 mmol). A mistura foi agitada em 0 °C e deixada aquecer até temperatura ambiente lentamente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e o sólido formado foi filtrado lavando com Et₂O. O filtrado coletado foi concentrado em vácuo. O precipitado formado foi uma vez novamente filtrado lavando com Et₂O. O segundo filtrado foi concentrado em vácuo, e o bruto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 80 g) eluindo com um gradiente de 1-20% EtOAc:hexanos (12 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*) de benzil 4-metoxi-3-metilbut-2-enoato (700 mg, 9,3% de rendimento) como um óleo. Isômero principal; ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (m, 5H), 5,99 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

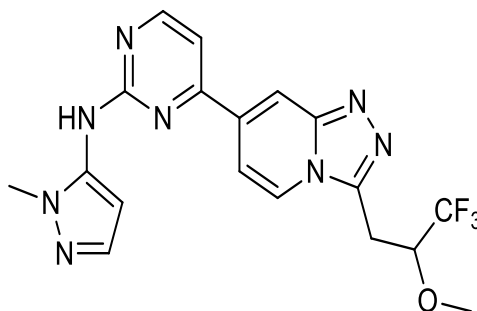
[0340] Etapa 2: A uma suspensão de 10% paládio em carvão ativado (úmido) (169 mg, 0,159 mmol) em etanol (31780 µL, 3,18 mmol) sob N₂ foi adicionada uma solução do bruto de (*E*)-benzil 4-metoxi-3-metilbut-2-enoato (700 mg, 3,18 mmol) em EtOH (2 mL). O vaso de reação foi purgado sob N₂ (2 ciclos) e preenchido de volta com H₂ (3 ciclos). A mistura foi em seguida agitada em balão de H₂ por 1 hora. A mistura foi purgada e preenchida de volta com N₂ e em seguida filtrada por uma almofada de Celite® lavando com mais EtOH. O filtrado coletado foi concentrado em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Ready Sep 40g) eluindo com 10-60% EtOAc:hexanos (20 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer ácido 4-metoxi-3-metilbutanoico (100 mg, 24% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (s, 3H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,50 (dd, 1H), 2,31-2,16 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

[0341] Etapa 3: Uma solução de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 0,283 mmol), ácido 4-metoxi-3-metilbutanoico, HOBT (52,1 mg, 0,340 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (148 µL, 0,850 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1417 µL, 0,283 mmol) foi tratada com EDC (65,2 mg, 0,340 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (30 mL) e lavada com água (2 X 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o bruto de 4-metoxi-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida, que foi usado para a reação seguinte sem purificação. LCMS (APCI+) *m/z* 397,2 (M+1), retention time = 0,943 minutos.

[0342] Etapa 4: Uma solução de bruto de 4-metoxi-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida (112

mg, 0,283 mmol) em ácido acético (2 mL) foi aquecida a 120 °C por 7 horas. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Ready Sep 24 g) eluindo com um gradiente de 1-12% MeOH:DCM (25 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer 4-(3-(3-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (42 mg, 39% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 379,2 (*M*+1), tempo de retenção 1,129 minutos.

EXEMPLO 108



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(3,3,3-TRIFLUORO-2-METOXIPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

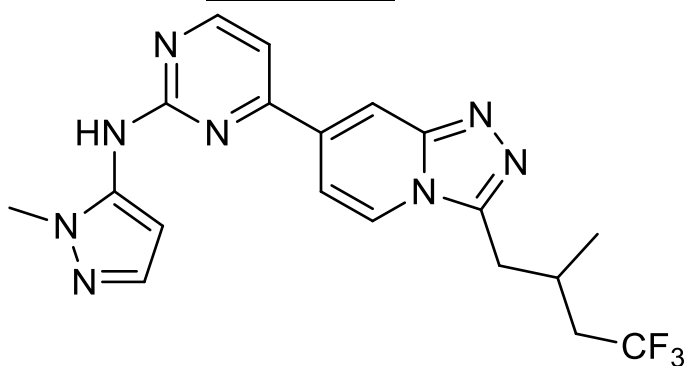
[0343] Etapa 1: Ácido 4,4,4-Trifluoro-3-metoxibutanoico foi preparado de acordo com o procedimento descrito em WO 2008/143332. A uma solução de (*E*)-etil 4,4,4-trifluorobut-2-enoato (500 mg, 2,97 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado em porções metóxido de sódio (241 mg, 4,46 mmol) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante o fim de semana. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi tornado ácido com 10% HCl e extraído em Et₂O (2 X 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer ácido 4,4,4-trifluoro-3-metoxibutanoico (480 mg, 2,79 mmol, 93,8% de rendimento) foi isolado como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,103-4,023 (m, com flúor coupling, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,76 (d, *J* = 5,075 Hz, 2H).

[0344] Etapa 2: 4,4,4-Trifluoro-3-metoxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida foi preparado de

acordo com o método descrito para a síntese de Exemplo 107, Etapa 3, exceto substituindo ácido 4,4,4-trifluoro-3-metoxibutanoico por ácido 4-metoxi-3-metilbutanoico. LCMS (APCI+) m/z 437,2 ($M+1$), tempo de retenção = 1,096 minutos.

[0345] Etapa 3: O bruto 4,4,4-trifluoro-3-metoxi- N' -(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida e ácido acético glacial foram processados como descrito para a síntese de Exemplo 107, Etapa 4, para fornecer N -(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina 2,2,2-trifluoroacetato (16 mg, 25% de rendimento) como um sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,575 (d, $J=5,466$ Hz, 1H), 8,407 (m, 1H), 8,162 (dd, $J_1=7,418$ Hz, $J_2=1,171$ Hz, 1H), 7,566 (dd, $J_1=7,418$ Hz, $J_2=1,562$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=1,568$ Hz, 1H), 7,309 (d, $J=5,075$ Hz, 1H), 6,890 (br s, 1H), 6,368 (d, $J=1,562$ Hz, 1H), 5,262-4,180 (m, 1H), 3,833 (s, 3H), 3,57 (dd, $J_1=15,226$ Hz, $J_2=2,733$ Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,34 (dd, $J_1=15,226$ Hz, $J_2=10,151$ Hz, 1H). LCMS (APCI+) m/z 419,1 ($M+1$), tempo de retenção = 1,248 minutos.

EXEMPLO 109



N -(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(4,4,4-TRIFLUORO-2-METILBUTIL)-

[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0346] Etapa 1: Uma solução de benzil 2-(trifenilfosforanilideno)acetato (17,9 g, 43,6 mmol) e 4,4,4-trifluorobutan-2-ona (5 g, 39,7 mmol) foi processada de acordo com o método descrito em Exemplo 107,

Etapa 1, para fornecer uma mistura de isômeros *E* e *Z* de benzil 5,5,5-trifluoro-3-metilpent-2-enoato (800 mg, 7,8% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,376-7,358 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,163 (s, 2H), 2,894 (q, J=10,541 Hz, 2H), 2,279 (s, 3H).

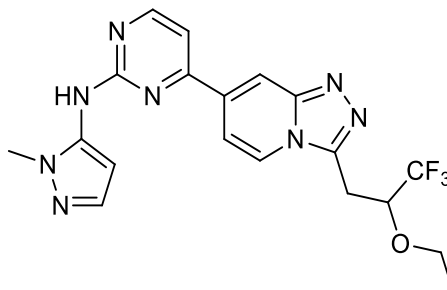
[0347] Etapa 2: Benzil 5,5,5-trifluoro-3-metilpent-2-enoato (300 mg, 1,16 mmol) foi tratado com 10% paládio em carvão ativado (61,8 mg, 0,0581 mmol) em etanol (11617 µL, 1,16 mmol) de acordo com o método descrito em Exemplo 107, Etapa 2, para fornecer ácido 5,5,5-trifluoro-3-metilpentanoico (150 mg, 0,882 mmol, 75,9% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,032 (br s, 1H), 2,468-2,191 (m, 4H), 2,067-2,002 (m, 1H), 1,113 (d, J=5,856 Hz, 3H).

[0348] Etapa 3: 5,5,5-Trifluoro-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazida foi preparada a partir de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (80 mg, 0,283 mmol) de acordo com o método descrito no Exemplo 107, Etapa 3, exceto substituindo ácido 4-metoxi-3-metilbutanoico com ácido 5,5,5-trifluoro-3-metilpentanoico. LCMS (APCI+) *m/z* 435,2 (M+1), tempo de retenção = 1,160 minutos.

[0349] Etapa 4: Uma solução de bruto de 5,5,5-trifluoro-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazida (104 mg, 0,239 mmol) foi tratada com ácido acético como descrito no Exemplo 107, Etapa 4, para fornecer *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,566 (d, J=5,075 Hz, 1H), 8,409 (s, 1H), 7,959 (d, J=7,418 Hz, 1H), 7,597 (dd, J₁=7,027 Hz, J₂=1,562 Hz, 1H), 7,524 (d, J=1,952 Hz, 1H), 7,30 (d, J=5,075 Hz, 1H), 6,93 (br s, 1H), 6,35 (d, J=1,952 Hz, 1H), 3,831 (s, 3H), 3,242 (dd, J₁=15,226 Hz, J₂=5,856 Hz, 1H), 3,087 (dd, J₁=15,226 Hz, J₂=7,808 Hz, 1H), 2,636-2,55 (m, 1H), 2,468-2,35 (m, 1H), 2,28-2,174 (m, 1H),

1,202 (d, J=6,637 Hz, 3H). LCMS (APCI+) m/z 417,2 (M+1), tempo de retenção 1,319 minutos.

EXEMPLO 110



4-(3-(2-ETOXI-3,3,3-TRIFLUOROPROPIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0350] Etapa 1: A uma solução de etil 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoato (500 mg, 2,69 mmol) em uma mistura de THF:MeOH (2:1, 20 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio hidratado (338 mg, 8,06 mmol) em água (1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi em seguida concentrada, e o resíduo aquoso obtido foi acidificado com 6 N HCl. A solução resultante clara foi extraída com EtOAc (3 X 50 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas, concentradas em vácuo e secas sob alto vácuo para fornecer ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoico (330 mg, 77,7% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,571 (br s, 1H), 6,498 (br s, 1H), 4,357-4,269 (m, 1H), 2,62 (dd, J₁=16,041 Hz, J₂=3,521 Hz, 1H), 2,392 (dd, J₁=16,041 Hz, J₂=9,781 Hz, 1H).

[0351] Etapa 2: A uma solução de ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanoico (220 mg, 1,39 mmol) em diclorometano (14 mL) foi adicionado e iodoetano (668 µL, 8,35 mmol) e Ag₂O (1,94 g, 8,35 mmol). A mistura foi agitada em refluxo por 6 horas e a 35 °C por uma noite. A mistura foi diluída com mais DCM (30 mL) e filtrada por um pad ode f Celite®. O filtrado coletado foi concentrado em vácuo para fornecer o bruto etil 3-etoxi-4,4,4-trifluorobutanoato

(296 mg, 99,3% de rendimento) como um óleo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,226-4,146 (m, 3H), 3,891-3,815 (m, 1H), 3,738-3,662 (m, 1H), 2,642 (d, $J=7,027$ Hz, 2H), 1,287 (t, $J=7,027$ Hz, 3H), 1,197 (t, $J=7,027$ Hz, 3H).

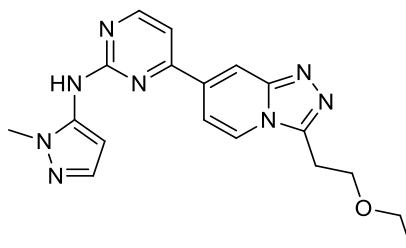
[0352] Etapa 3: A uma solução de bruto de etil 3-etoxi-4,4,4-trifluorobutanoato (295 mg, 1,38 mmol) em MeOH:THF (1:1, 5 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio hidratado (144 mg, 3,44 mmol) em água (0,5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura foi em seguida diluída com água (10 mL) e lavada com EtOAc (2 X 10 mL). A camada aquosa foi tornada ácida (pH 1) com 1 N HCl e extraída em DCM (3 X 10 mL). As camadas DCM combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas e concentradas em vácuo, e secas sob alto vácuo por 5 minutos para fornecer ácido 3-etoxi-4,4,4-trifluorobutanoico (220 mg, 85,8% de rendimento) como um óleo. ^{19}F e ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,161-4,137 (m, 1H), 3,863-3,844 (m, 1H), 3,731-3,691 (m, 1H), 2,722-2,704 (m, 2H), 1,279-1,207 (m, 3).

[0353] Etapa 4: Uma solução de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (70 mg, 0,248 mmol), ácido 3-etoxi-4,4,4-trifluorobutanoico (46,2 mg, 0,248 mmol), HOBT (45,6 mg, 0,298 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (130 μL , 0,744 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1240 μL , 0,248 mmol) foi tratada com EDC (57,0 mg, 0,298 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (30 mL) e lavada com água (2 X 10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o bruto 3-etoxi-4,4,4-trifluoro-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida (95 mg, 85,1% de rendimento). Este foi usado para a reação seguinte sem purificação. LCMS (APCI+) m/z 451,2 ($M+1$), tempo de retenção = 1,179 minutos.

[0354] Etapa 5: 3-Etoxi-4,4,4-trifluoro-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida (95 mg, 0,21 mmol) em ácido

acético (2 mL) foi aquecida a 120 °C por 7 horas e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Ready Sep 24 g) eluindo com um gradiente de 1-12% MeOH:DCM (25 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer 4-(3-(2-etoxi-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (28 mg, 31% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,576 (d, J=5,466 Hz, 1H), 8,408 (s, 1H), 8,203 (d, J=7,418 Hz, 1H), 7,574 (dd, J₁=7,418 Hz, J₂=1,562 Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,952 Hz, 1H), 7,311 (d, J=5,075 Hz, 1H), 6,915 (s, 1H), 6,368 (d, J=1,562 Hz, 1H), 4,286-4,211 (m, 1H), 3,833 (s, 3H), 3,803-3,726 (m, 1H), 3,629 (dd, J₁=14,835 Hz, J₂=2,733 Hz, 1H), 3,388-3,31 (m, 2H), 0,858 (t, J=7,02 Hz, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 433,2 (M+1); Tempo de retenção 1,311 minuto.

EXEMPLO 111

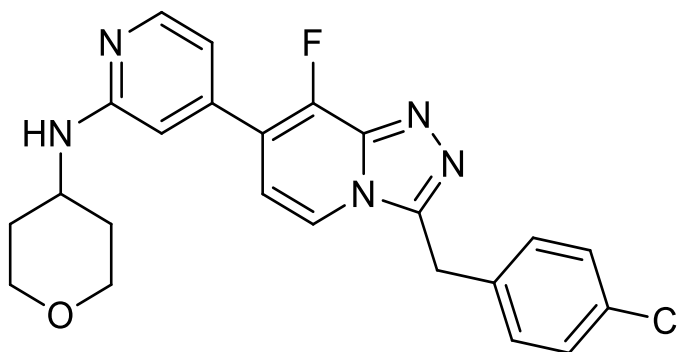


4-(3-(2-ETOXIETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0355] Etapa 1: Uma solução de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (70 mg, 0,248 mmol), ácido 3-etoxipropanoico (32,2 mg, 0,273 mmol), HOBT (45,6 mg, 0,298 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (130 µL, 0,744 mmol), EDC (57,0 mg, 0,298 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (1240 µL, 0,248 mmol) foi processada de acordo com o método descrito no Exemplo 110, Etapa 4, para fornecer o bruto de 3-etoxi-*N*'-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (85 mg, 89,6% de rendimento). Este foi usado para a reação seguinte sem purificação. LCMS (APCI+) *m/z* 383,2 (M+1), tempo de retenção = 0,903 minutos.

[0356] Etapa 2: Bruto de 3-etoxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (85 mg, 0,22 mmol) e ácido acético (3 mL) foram processados de acordo com o método descrito no Exemplo 110, Etapa 5, para fornecer 4-(3-(2-etoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (24 mg, 30% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=5,075 Hz, 1H), 8,37 (t, J=1,171 Hz, 1H), 8,26 (dd, J₁=7,418 Hz, J₂=0,781 Hz, 1H), 7,521 (d, J=1,952 Hz, 1H), 7,501 (dd, J₁=7,412 Hz, J₂=1,562 Hz, 1H), 7,29 (d, J=5,075 Hz, 1H), 6,946 (s, 1H), 6,37 (d, J=1,952 Hz, 1H), 3,897 (t, J=5,856 Hz, 2H), 3,833 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 4H), 1,125 (t, J=7,027 Hz, 3H). LCMS (APCI+) *m/z* 365,2 (M+1); Tempo de retenção 1,081 minuto.

EXEMPLO 112

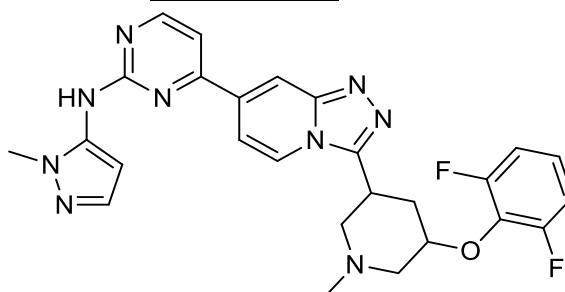


4-(3-(4-CLOROBENZIL)-8-FLUORO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIDIN-2-AMINA

[0357] Uma mistura de 3'-fluoro-2'-hidrazinil-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina (46 mg, 0,15 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)acético (26 mg, 0,152 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (35 mg, 0,23 mmol), EDC (29 mg, 0,15 mmol) em DMF (1,5 mL) e 4-metilmorfolina (50 µL, 0,46 mmol) foi processada de acordo com o método descrito no Exemplo 107, Etapa 3, para fornecer 2-(4-clorofenil)-*N'*-(3-fluoro-2'-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)aceto-hidrazida. Em seguida esta foi diretamente tratada com acético como descrito no Exemplo 110, Etapa 5, para fornecer 4-(3-

(4-clorobenzil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina (23 mg, 34,6% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 438,1 (*M*+1).

EXEMPLO 113



4-(3-(5-(2,6-DIFLUOROFENOXI)-1-METILPIPERIDIN-3-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0358] Etapa 1: Uma solução de metil 5-hidroxicotinato (4,50 g, 29,4 mmol) em metanol (90 mL) em uma bomba de 500 mL Parr equipada com válvula de entrada e medidor de pressão foi tratada com Rh/Al (5%) (1,21 g, 0,588 mmol) (tipo Degussa G214 RA/D, Aldrich catálogo# 663468). A bomba foi vedada e purgada com gás hidrogênio por 5 minutos. A pressão foi em seguida ajustada para 60 psi com gás hidrogênio e agitada em 70 °C em um banho de óleo. Depois de 24 horas, LC/MS mostra um pico eluindo muito precocemente com a massa correta para o produto mais um pico eluindo posteriormente com massa de material de partida. A reação foi deixada proceder por mais 48 horas. LC/MS naquele ponto mostrou completa perda do material de partida, e o pico de produto eluindo mais cedo como principal. A reação foi filtrada por papel de filtro GF/F com metanol, e o filtrado concentrado para fornecer metil 5-hidroxipiperidina-3-carboxilato (4,6 gramas, rendimento quantitativo) como um óleo. Assume-se que o *cis* é favorecido.

[0359] Etapa 2: A uma solução agitada do bruto de metil 5-hidroxipiperidina-3-carboxilato (1,09 g, 6,85 mmol) em dioxano (20 mL) em temperatura ambiente sob Nitrogênio foi adicionado TEA (1,91 mL, 13,7 mmol)

puro por seringa, seguido por Boc_2O (1,64 g, 7,53 mmol) puro como um sólido. Depois de 1 hora, LC/MS mostrou um novo pico com um tempo de eluição posterior do que o material de partida com a mesma massa. Isto provavelmente indica um material protegido com Boc. TLC em 9:1 diclorometano:metanol mostra completa perda de material de partida (risca da origem, visualização ninhidrina:TFA:isopropanol) e uma mancha r_f nova maior principal. Depois de a reação ter sido agitada por 2 horas, foi concentrada por rotavapor e alto vácuo. O produto bruto foi carregado em diclorometano em um cartucho de 100 gramas SNAP sílica gel pré-umedecido com diclorometano. O material foi eluído com uma etapa de gradiente de diclorometano (500 mL), 97,5:2,5 diclorometano:metanol (500 mL) e finalmente 95:5 diclorometano:metanol (500 mL). Produto contendo frações foram identificados com visualização ninhidrina:TFA:isopropanol e foram agrupados e concentrados. Uma mancha r_f ligeiramente mais clara foi ainda isolada que pensava-se ser o diastereoisômero trans. TLC de frações do produto cis agrupado mostra uma impureza r_f alta embora seja relacionada com $(\text{Boc})_2\text{O}$. O material foi novamente cromatografado em um cartucho 50 gramas SNAP usando 35:65 acetato de etila:hexanos. Novamente frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 1-*tert*-butil 3-metil 5-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato (680 mg, 38% de rendimento) como um óleo que eventualmente solidificou.

[0360] Etapa 3: A uma solução agitada de 1-*tert*-butil 3-metil 5-hidroxipiperidina-1,3-dicarboxilato (421 mg, 1,624 mmol) em THF (4,8 mL) em temperatura ambiente sob Nitrogênio foi adicionado 2,6-difluorophenol (253,5 mg, 1,948 mmol) puro como um sólido, seguido por trifetilfosfina (511,0 mg, 1,948 mmol) puro como um sólido e di-isopropil azodicarboxilato ("DIAD") (383,6 μL , 1,948 mmol) sob gotejamento por seringa. Depois de 1 hora, TLC em 1:1 acetato de etila:hexanos mostra completa perda de material de partida, e duas

novas manchas *rf* maiores que são ambas ativas e visíveis em UV por coloração com ninhidrina:TFA:isopropanol. Depois de agitação durante a noite, a mistura de reação foi concentrada até secar por rotavapor e alto vácuo e em seguida carregada em uma amostradora SNAP com um mínimo de diclorometano. A amostradora foi seca sob alto vácuo por 5 minutos e em seguida colocada em uma coluna de 100 gramas de SNAP de sílica gel que foi pré-umedecida com 9:1 hexano:etil acetato. A coluna foi eluída com aquele solvente. Duas bandas eluídas que eram amarelas quando visualizadas com ninhidrina:TFA:isopropanol em TLC. As frações contendo o material *rf* baixo foram agrupadas e concentradas para fornecer 1-*tert*-butil 3-metil 5-(2,6-difluorofenoxi)piperidina-1,3-dicarboxilato (145 mg, 24% de rendimento) como um óleo.

[0361] Etapa 4: A uma solução agitada de 1-*tert*-butil 3-metil 5-(2,6-difluorofenoxi)piperidina-1,3-dicarboxilato (35 mg, 0,094 mmol) em diclorometano (1 mL) em temperatura ambiente em um frasco tampado foi adicionado TFA (1 mL). Depois de agitação por 1 hora, LC/MS mostrou um pico único com a massa correta para o produto desejado. A mistura foi concentrada até secar por rotavapor e alto vácuo. O resíduo foi agitado em diclorometano (10 mL) e 20% de solução de carbonato de sódio (10 mL) por 5 minutos. As camadas foram separadas, e a fase aquosa extraída com diclorometano (2 X 10 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer metil 5-(2,6-difluorofenoxi)piperidina-3-carboxilato (23 mg, 90% de rendimento) como um óleo.

[0362] Etapa 5: A uma solução agitada de metil 5-(2,6-difluorofenoxi)piperidina-3-carboxilato (23 mg, 0,0848 mmol) em ácido fórmico (813 µL, 21,2 mmol) em temperatura ambiente em um frasco de reação tampado foi adicionado formaldeído (31,6 µL, 0,424 mmol) (solução aquosa 37%) por seringa. A solução foi aquecida até 80 °C. Depois de agitação durante a noite, LC/MS mostrou um único pico LC com a massa do produto desejado. A reação

foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada por rotavapor e alto vácuo. O resíduo foi agitado com diclorometano (10 mL) e solução 20% de carbonato de sódio (10 mL) por 5 minutos. Em seguida, as camadas foram separadas, e a fase aquosa extraída com diclorometano (2 X 10 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO_4 , filtrados e concentrados para fornecer metil 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidina-3-carboxilato (24 mg, rendimento quantitativo) como um óleo.

[0363] Etapa 6: A uma solução agitada de metil 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidina-3-carboxilato (24 mg, 0,0841 mmol) em 3:2 THF:H₂O (1 mL) em temperatura ambiente sob Nitrogênio foi adicionado hidróxido de lítio monohidrato (7 mg, 0,168 mmol) puro como um sólido. Depois de agitação durante a noite, LC/MS mostrou um pico LC limpo precocemente eluindo com a massa desejada para o ácido. A mistura de reação foi concentrada até seca por rotavapor e alto vácuo para fornecer 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de lítio (23 mg, rendimento quantitativo) como um sólido.

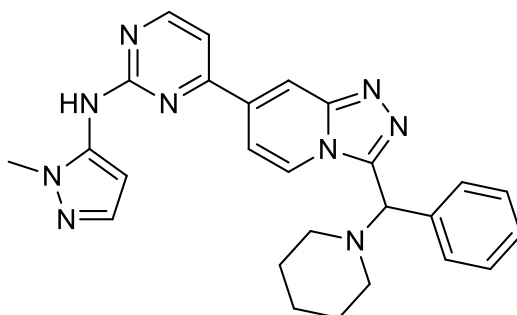
[0364] Etapa 7: A uma suspensão agitada de 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de lítio (23 mg, 0,085 mmol) em DMF (850 μL) em temperatura ambiente sob Nitrogênio foi adicionado EDC (13 mg, 0,085 mmol) puro como um sólido, seguido por HOBt (11 mg, 0,085 mmol) também puro como um sólido. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (24 mg, 0,085 mmol) foi adicionada pura como um sólido. A mistura foi agitada durante a noite. LC/MS mostrou um pico LC principal com a massa do produto desejado (ionização negativa). A mistura foi diluída com acetato de etila (1 mL) e solução a 20% de carbonato de sódio (2 mL) e agitada por 5 minutos. A mistura foi em seguida particionada entre acetato de etila (15 mL) e água (15 mL). Os orgânicos foram isolados e lavados com água (3 X 15 mL) e salmoura (15 mL). Os orgânicos foram isolados novamente, secos em

MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi carregado em uma coluna de 10 grama SNAP de sílica gel e eluído com 9:1 acetato de etila:metanol. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)piperidina-3-carbohidrazida (26 mg, 57% de rendimento) como um óleo.

[0365] Etapa 8: 5-(2,6-Difluorofenoxi)-1-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)piperidina-3-carbohidrazida (26 mg, 0,049 mmol) foi dissolvida em ácido acético glacial (2 mL) em um frasco de micro-ondas equipado com uma barra agitadora e foi tampado e aquecido em micro-ondas a 180 °C por 30 minutos. Depois de resfriar até temperatura ambiente, LC/MS mostrou dois picos LC principais, cada um com a massa desejada para o produto. A reação foi concentrada até seca por rotavapor e alto vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e solução a 20% de carbonato de sódio (5 mL) e agitado rapidamente por 5 minutos. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 X 5 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados até um óleo. O produto bruto foi carregado em um amostradora a Biotage 12M de fase reversa com diclorometano, e a amostradora foi seca sob Alto vácuo. A amostradora o foi em seguida carregada em uma coluna Biotage 12M C18 fase reversa e eluída com um gradiente 10% a 80% acetonitrila:água. As frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 4-(3-(5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (16 mg, 64% de rendimento) como um óleo. Assumiu-se que material era uma mistura de diastereoisômeros. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,19 (d, 0,5H), 8,04 (d, 0,5H), 7,58 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,06-6,88 (m, 3H), 6,36 (d, 1H), 4,42 (m, 0,5H), 4,14 (m, 0,5H), 3,84 (s, 1,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,43 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,66-

2,50 (m, 1H), 2,45 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). 2,50 (m, 1H), 2,45 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). LCMS (APCI+, 3 minuto metod) m/z 518,2 (M+H)⁺; Tempo de retenção 1,04 minutos.

EXEMPLO 114



N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(FENIL(PIPERIDIN-1-IL)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

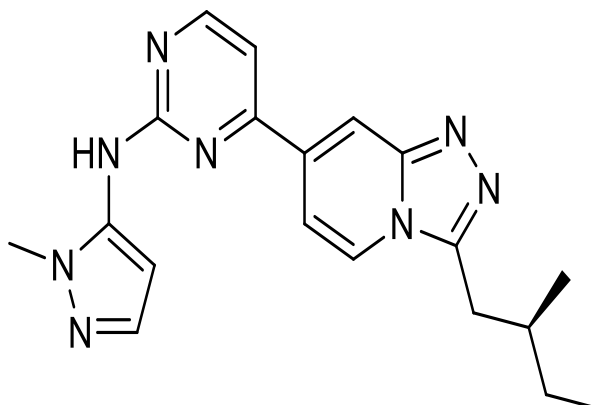
[0366] Etapa 1: A uma suspensão agitada de ácido 2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético cloridrato (50,7 mg, 0,198 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente sob Nitrogênio foi adicionado DIEA (104 µL, 0,595 mmol) puro por seringa seguido por EDC (30,8 mg, 0,198 mmol) puro como um sólido e HOBt (26,8 mg, 0,198 mmol) puro como um sólido. Depois de 10 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (56 mg, 0,198 mmol) foi adicionada pura como um sólido. A mistura foi agitada durante a noite. LC/MS mostrou dois picos LC principais. O pico mais precoce eluindo parece ser material de partida residual, enquanto o pico LC posterior principal mostra a massa do produto desejado. A reação foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com água (4 X 30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi carregado em uma amostradora com 9:1 diclorometano:metanol, e a amostradora foi seca sob alto vácuo. A amostradora foi colocada em uma coluna de 25 gramas de SNAP sílica gel pré-umedecida com diclorometano e eluída com uma etapa de gradiente de diclorometano (200 mL), 2,5:97,5 metanol:diclorometano (200 mL) e 5:95 metanol:diclorometano (400 mL). O produto eluiu com 5:95

metanol:diclorometano. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer *N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)aceto-hidrazida (64 mg, 67% de rendimento) como um sólido.

[0367] Etapa 2: A uma suspensão agitada de *N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)aceto-hidrazida (20 mg, 0,041 mmol) em THF (410 µL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada trifenilfosfina (13 mg, 0,05 mmol) pura como um sólido, seguido por trimetilsilil azida (6,6 µL, 0,05 mmol) pura por seringa. Dietil azodicarboxilato ("DEAD") (20 µL, 0,05 mmol) foi em seguida adicionado puro por seringa. Depois de 3 horas, a reação ainda era uma suspensão. LC/MS mostrou uma mistura do que parece ser o produto desejado e óxido de trifenilfosfina como o componente principal. A reação foi concentrada até seca por rotavapor e foi em seguida dissolvida em um mínimo de 9:1 diclorometano:metanol e carregada sobre uma placa de preparação 0,5 mm x 20 cm x 20 cm. Depois de secagem vigorosa, a placa de preparação foi eluída duas vezes com 9:1 diclorometano:metanol. Duas bandas principais foram aparentes por UV e foram raspadas da placa. A sílica gel raspada da placa foi agitada rapidamente em 9:1 diclorometano:metanol (50 mL) por 10 minutos e foi em seguida filtrada. Os filtrados foram concentrados a um pequeno volume. LC/MS mostrou que o material *rf* elevado foi o produto desejado enquanto o material *rf* baixo foi material de partida recuperado. O material *rf* elevado foi concentrado até seca para fornecer *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(fenil(piperidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (10 mg, 41% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (br s, 1H), 6,50 (br s, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,50 (m, 2H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) *m/z* 466,2

(M+H)⁺; Tempo de retenção 1,33 minuto.

EXEMPLO 115

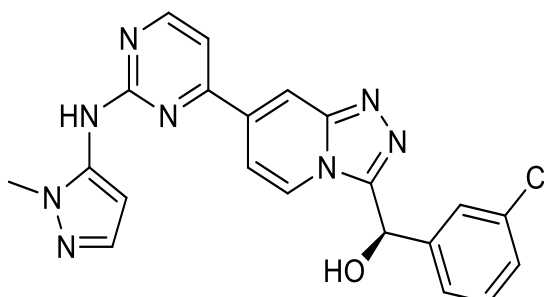


(S)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-4-(3-(2-METILBUTIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0368] Etapa 1: Uma mistura de 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (1,02 g, 3,631 mmol), *N*1-((etilimino)metilene)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina cloridrato (0,765 g, 3,99 mmol), ácido (*S*)-3-metilpentanoico (0,4762 mL, 3,812 mmol), HOBT (0,5397 g, 3,994 mmol) e base de Hunig (1,265 mL, 7,262 mmol) em DMF (12,1 mL, 3,63 mmol) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de (*S*)-3-metil-*N*'-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanohidrazida foi concentrada e levada para a etapa seguinte como bruto.

[0369] Etapa 2: Uma mistura de (*S*)-3-metil-*N*'-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)pentanehidrazid (1,38 g, 3,62mmol) em ácido acético (25 mL) foi aquecida até 130 °C por 12 horas. A mistura foi concentrada e purificada em uma coluna usando DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) para gerar (*S*)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina (0500 g, 1,38 mmol, 38,0% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,55 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,99 (m, 6H). LCMS (APCI+) *m/z* =

363,2.

EXEMPLO 116

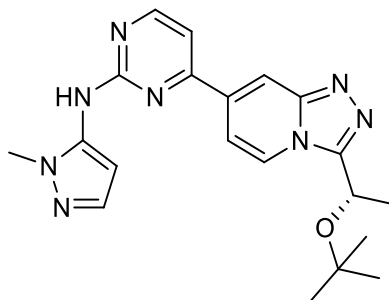
(R)-2-(3-CLOROFENIL)(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)METANOL

[0370] Etapa 1: A uma solução agitada de ácido (*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxiacético (81,4 mg, 0,436 mmol) em DMF (1,2 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado DIEA (208 µL, 1,19 mmol) puro por seringa, seguido por HOBT (59,0 mg, 0,436 mmol) e EDC (67,7 mg, 0,436 mmol) como sólidos. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (112 mg, 0,397 mmol) foi adicionada pura como um sólido. A reação foi deixada agitar durante a noite. LC/MS mostrou um pico LC principal com massa do produto desejado. A reação foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com água (4 X 30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer (*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (120 mg, 67% de rendimento) como um sólido.

[0371] Etapa 2: Uma solução agitada de (*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)aceto-hidrazida (115 mg, 0,255 mmol) em ácido acético glacial (2,5 mL) foi aquecida por micro-ondas a 110 °C por 90 minutos. Depois de resfriada, LC/MS mostrou produto desejado como o pico principal em LC e MS. O material foi concentrado por rotavapor e alto vácuo. O sólido bruto foi triturado com acetato de etila com

sonicação. Filtração e lavagem com acetato de etila gerou um sólido. A secagem sob alto vácuo gerou (*R*)-(3-clorofenil)(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)metanol (60 mg, 54% de rendimento) como um pó. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (m, 1H), 8,41(s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,80 (s, 3H). LCMS (APCI-, método de 3 minutos) *m/z* 431,1 (M-H)-; Tempo de retenção 1,05 minuto.

EXEMPLO 117



(S)-4-(3-(1-(TERT-BUTOXI)ETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0372] Etapa 1: A uma solução agitada de (*S*)-metil 2-hidroxiopropanoato (1,1 g, 11 mmol) em diclorometano (8 mL) em temperatura ambiente em um tubo vedado tube foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (80 µL). Isobutileno foi em seguida borbulhado pela solução por cerca de 10 minutos usando uma pipeta. A reação foi vedada e agitada durante a noite. Naquele ponto, TLC em 4:1 hexanos:acetato de etila mostrou algum material de partida residual, mas uma mancha *r_f* alta principal (visualização PMA). A reação foi vertida em solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) com agitação. Depois de 5 minutos, as camadas foram separadas, e a fase aquosa extraída com diclorometano (10 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados por rotavapor e em seguida carregados em um cartucho de 50 gramas de SNAP sílica gel pré-umedecido com 9:1 hexanos:acetato de etila e eluídos. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para

fornecer (S)-metil 2-(*tert*-butoxi)propanoato (1,2 g, 71% de rendimento) como um óleo.

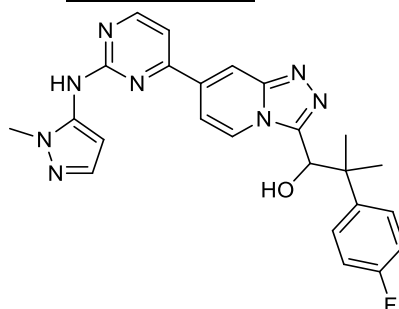
[0373] Etapa 2: A uma solução agitada de (S)-metil 2-(*tert*-butoxi)propanoato (240 mg, 1,50 mmol) em 3:2 THF:H₂O (7,3 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado hidróxido de lítio monohidrato (126 mg, 3,00 mmol). A reação foi agitada durante a noite e em seguida particionada entre acetato de etila (15 mL) e 2 N HCl (15 mL). Os orgânicos foram isolados e lavados com água (15 mL) e salmoura (15 mL). Os orgânicos foram isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)propanoico (200 mg, 91% de rendimento) como um óleo.

[0374] Etapa 3: A uma solução agitada de ácido (S)-2-(*tert*-butoxi)propanoico (49 mg, 0,335 mmol) em diclorometano (1 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado DIEA (117 µL, 0,670 mmol) puro por seringa, seguido por HOBt (37,9 mg, 0,280 mmol) e EDC (43,5 mg, 0,280 mmol) como sólidos. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (52,8 mg, 0,187 mmol) foi adicionada pura como um sólido. A reação foi deixada agitar durante a noite. LC/MS mostrou um pico LC principal com massa do produto desejado e um pico secundário posterior que parece ser um produto diacilado. A reação foi diluída com diclorometano (15 mL) e agitada com solução a 20% de carbonato de sódio (15 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (15 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi carregado em uma coluna de 10 gramas de SNAP sílica gel pré-umedecida com diclorometano e eluído com uma etapa de gradiente de diclorometano (200 mL), 2,5:97,5 metanol:diclorometano (200 mL) e 5:95 metanol:diclorometano (400 mL). O produto eluiu com 5:95 metanol:diclorometano. Frações contendo produto foram agrupadas e

concentradas para fornecer (S)-2-(*tert*-butoxi)-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (63 mg, 69% de rendimento) como um óleo.

[0375] Etapa D: Uma solução agitada de (S)-2-(*tert*-butoxi)-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (63 mg, 0,15 mmol) em ácido acético glacial (2,5 mL) foi aquecida por micro-ondas a 150 °C por 30 minutos. Depois de resfriamento, LC/MS mostra o produto desejado, mais um pico LC eluindo mais cedo menor que parece ser o resultado de perda de *t*-butil. O material foi concentrado por rotavapor e em seguida agitado rapidamente em uma mistura de diclorometano (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (15 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi carregado em um cartucho de 10 gramas de SNAP sílica gel com diclorometano e eluído com uma etapa de gradiente de diclorometano (200 mL), 2,5:97,5 metanol:diclorometano, 5:95 metanol:diclorometano. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer (S)-4-(3-(1-(*tert*-butoxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (40 mg, 66% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,41(s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,52 (q, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) *m/z* 393,2 (M+H)⁺; Tempo de retenção 1,07 minuto.

EXEMPLO 118



2-(4-FLUOROFENIL)-2-METIL-1-(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)PROPAN-1-OL

[0376] Etapa 1: A uma solução agitada de 4-fluorobenzaldeído (5,36 mL, 50 mmol) em acético anidro (100 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado ácido 2-acetamidoacético (5,9 g, 50 mmol) puro como um sólido, seguido por acetato de sódio (2,95 g, 50 mmol) puro como um sólido. A mistura foi aquecida até 140 °C por 5 horas e foi em seguida resfriada até temperatura ambiente. O precipitado que se formou foi filtrado e lavado com água e em seguida seco sob alto vácuo para fornecer (Z)-4-(4-fluorobenzilideno)-2-metiloxazol-5(4*H*)-ona (3,4 gramas, 33% de rendimento) como um sólido.

[0377] Etapa 2: Uma suspensão de (Z)-4-(4-fluorobenzilideno)-2-metiloxazol-5(4*H*)-ona (2,00 g, 9,75 mmol) em 3 N HCl (60 mL) foi aquecida até refluxo. A reação foi deixada resfriar até temperatura ambiente e em seguida foi resfriada em um banho de gelo com agitação. O sólido foi isolado por filtração e lavado com água seguido por secagem sob alto vácuo para fornecer ácido 3-(4-fluorofenil)-2-oxopropanoico (1,56 g, 86% de rendimento) como um sólido.

[0378] Etapa 3: A uma solução agitada de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-oxopropanoico (90 mg, 0,49 mmol) em THF (500 µL) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado iodeto de metila (93 µL, 1,5 mmol) puro por seringa, seguido por NaOH (288 µL, 1,7 mmol) (6 N aquoso). A reação foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada durante a noite. LC/MS mostrou um pico principal com a massa do produto desejado. A reação foi particionada entre acetato de etila (30 mL) e 2 N HCl (30 mL). Os orgânicos foram isolados, lavados com salmoura (30 mL), novamente isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados a um óleo que eventualmente solidificou para fornecer ácido 3-(4-fluorofenil)-3-metil-2-oxobutanoico (85 mg, 82% de rendimento) como um sólido.

[0379] Etapa 4: A uma solução agitada de ácido 3-(4-fluorofenil)-3-metil-2-oxobutanoico (85 mg, 0,40 mmol) em 1:1 MeOH:THF (4 mL) a 0 °C sob

nitrogênio foi adicionado TMS-diazometano (303 μ L, 0,61 mmol) (2 M em hexanos) por seringa. Depois de 15 minutos, a reação foi concentrada até seca. O produto bruto foi carregado sobre uma coluna de 10 gramas SNAP no sistema de purificação Isolera e eluído com um gradiente de acetato de etila:hexanos (0% acetato de etila para 20% acetato de etila). Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer metil 3-(4-fluorofenil)-3-metil-2-oxobutanoato (55 mg, 61% de rendimento) como um óleo.

[0380] Etapa 5: A uma solução agitada de metil 3-(4-fluorofenil)-3-metil-2-oxobutanoato (55 mg, 0,25 mmol) em metanol (2,5 mL) a 0 °C sob nitrogênio foi adicionado NaBH₄ (5,6 mg, 0,25 mmol). A reação foi agitada por 10 minutos a 0 °C e em seguida deixada aquecer até temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a reação foi concentrada até seca por rotavapor e alto vácuo. O resíduo foi em seguida agitado rapidamente em acetato de etila (15 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL) por 5 minutos. As camadas foram separadas, e os orgânicos foram lavados com salmoura (15 mL), isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer metil 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutanoato (32 mg, 58% de rendimento) como um óleo.

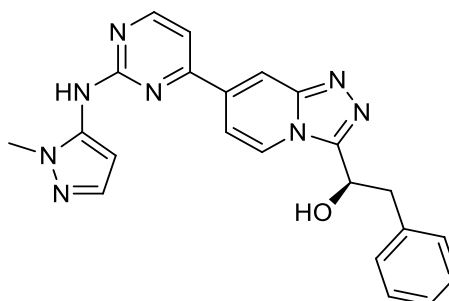
[0381] Etapa 6: A uma solução agitada de metil 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutanoato (32 mg, 0,14 mmol) em 3:2 THF:H₂O (1,4 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado hidróxido de lítio monohidrato (12 mg, 0,28 mmol) puro como um sólido. Depois de agitação durante a noite, TLC em 3:7 acetato de etila:hexanos mostrou completa perda de material de partida e uma nova risca na origem. A reação foi particionada entre acetato de etila (15 mL) e 2 N HCl (15 mL). Os orgânicos foram isolados, lavados com salmoura (15 mL), isolados novamente, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados à um óleoque eventualmente solidificou para fornecer ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (25 mg, 83% de rendimento) como um vidro.

[0382] Etapa 7: A uma solução agitada de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metilbutanoico (25 mg, 0,118 mmol) em DMF (55 µL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado DIEA (20,6 µL, 0,118 mmol) por seringa seguido por HOBt (15,9 mg, 0,118 mmol) e EDC (18,3 mg, 0,118 mmol) puro como sólidos. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (30,2 mg, 0,107 mmol) foi adicionada pura como um sólido. Depois de agitação durante a noite, LC/MS mostrou um pico LC principal com massa do produto desejado. A reação foi diluída para 30 mL com acetato de etila e lavada com água (3 X 30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos foram isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida (51 mg, rendimento quantitativo) como um sólido.

[0383] Etapa 8: Uma solução agitada de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-3-metil-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)butano-hidrazida (51 mg, 0,11 mmol) em ácido acético glacial (2 mL) foi aquecida por micro-ondas a 120 °C por 30 minutos. Depois de resfriamento, LC/MS mostrou produto desejado e material de partida em uma proporção aproximada de 1:1. A reação foi novamente aquecida em micro-ondas até 120 °C por mais 90 minutos. LC/MS mostrou consumo completo do material de partida. O material foi concentrado por rotavapor e alto vácuo. O material bruto foi carregado em diclorometano em um cartucho de 10 gramas de SNAP sílica gel pré-umedecido com diclorometano. A coluna foi eluída com um gradiente diclorometano:metanol (0% MeOH para 10% metanol) em um instrumento Isolera. Dois picos principais foram separados com o último pico eluindo parecendo ser o produto desejado. Todas as frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-2-fenilpropan-1-ol (24 mg, 49% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H), 8,10(s, 1H), 7,53 (d,

1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (br s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) m/z 459,2 (M+H)⁺; Tempo de retenção 1,15 minutos.

EXEMPLO 119



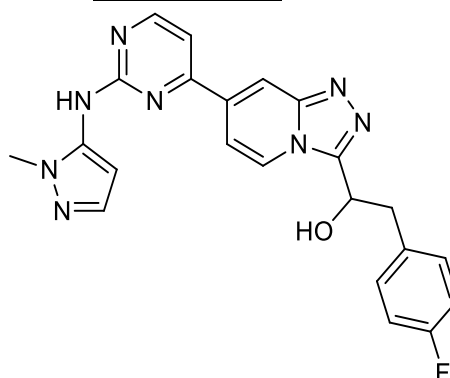
(R)-1-(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)-2-FENILETANOL

[0384] Etapa 1: A uma solução agitada de ácido (*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (72,5 mg, 0,436 mmol) em DMF (1,2 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado DIEA (208 μ L, 1,19 mmol) puro por seringa seguido por HOBT (59,0 mg, 0,436 mmol) e EDC (67,7 mg, 0,436 mmol) como sólidos. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (112 mg, 0,397 mmol) foi adicionada pura como um sólido. A reação foi deixada agitar durante a noite. LC/MS mostrou um pico LC principal com massa do produto desejado. A reação foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com água (4 x 30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi triturado com acetato de etila:sonicação e filtrado. A secagem sob alto vácuo forneceu (*R*)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-3-fenilpropanohidrazida (80 mg, 47% de rendimento) como um sólido.

[0385] Etapa 2: Uma solução agitada de (*R*)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-3-fenilpropanohidrazida (80

mg, 0,19 mmol) em ácido acético glacial (2,5 mL) foi aquecida por micro-ondas a 150 °C por 30 minutos. Depois de resfriamento, LC/MS mostrou produto desejado mais um pico LC eluindo depois menor que parece ser O-acetato. O material foi concentrado por rotovapor e em seguida carregado sobre um cartucho de 10 gramas de SNAP sílica gel com diclorometano e eluído com uma etapa de gradiente de diclorometano (200 mL), 2,5:97,5 metanol:diclorometano, 5:95 metanol:diclorometano. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer (*R*)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-2-feniletanol (62 mg, 73% de rendimento) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,30(d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 6H), 6,33 (d, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 2H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) *m/z* 413,2 (M+H)⁺; Tempo de retenção 0,973 minutos.

EXEMPLO 120



2-(4-FLUOROFENIL)-1-(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)ETANOL

[0386] Etapa 1: A uma suspensão agitada de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-oxopropanoico (182 mg, 0,999 mmol; preparada de acordo com as Etapas 1-2, Exemplo 118) em água (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado NaOH (183 µL, 1,10 mmol) (solução 6 M) por seringa. A solução resultante foi resfriada até 0 °C, e NaBH₄ (34,5 mg, 1,50 mmol) foi adicionado como um sólido. Depois de 2 horas, a reação foi tornada ácida com 2 N HCl (pH

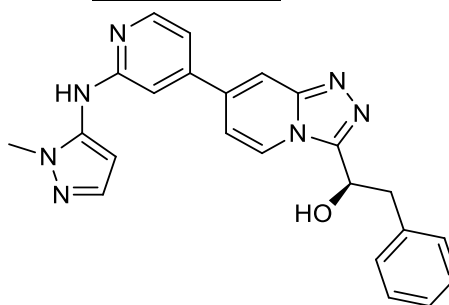
< 3). A mistura foi particionada entre acetato de etila (30 mL) e água (30 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (30 mL), isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer o bruto do ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico (184 mg, rendimento quantitativo) como um óleo.

[0387] Etapa 2: A uma solução agitada de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico (97,9 mg, 0,531 mmol) em DMF (1,5 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado DIEA (116 µL, 0,664 mmol) por seringa, seguido por HOBt (71,8 mg, 0,531 mmol) e EDC (82,5 mg, 0,531 mmol) puro como sólidos. Depois de 5 minutos, 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (125 mg, 0,443 mmol) foi adicionada pura como um sólido. Depois de uma hora, LC/MS mostrou dois picos LC principais com o principal correspondendo ao material de partida e o outro correspondendo à massa do produto desejado. A reação foi deixada proceder durante a noite e LC/MS mostrou mais algum progresso. A reação foi diluída para 30 mL com acetato de etila e lavada com água (3 X 30 mL) e salmoura (30 mL). Os orgânicos foram isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para um óleo. O produto bruto foi carregado em diclorometano e um mínimo de metanol para ajudar a dissolução sobre o cartucho de 25 gramas de SNAP sílica gel e eluído em um sistema Isolera com um gradiente diclorometano:metanol (0% metanol para 10% metanol). Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (28 mg, 14% de rendimento) como um sólido.

[0388] Etapa 3: Uma solução de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida (28 mg, 0,062 mmol) em ácido acético (2,5 mL) foi agitada em um frasco de micro-ondas e aquecida até 120 °C por 90 minutos. Depois de resfriamento até temperatura ambiente, a reação foi concentrada até seca por rotovapor e alto vácuo. O

sólido residual foi triturado com acetato de etila e sonicação. Filtração e lavagem gerou um sólido que, depois da secagem sob alto vácuo gerou 2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)etanol (25 mg, 93% de rendimento) como um sólido. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, 1H), 8,37(s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,39 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,38 (m, 1H). 1,47 (s, 3H). LCMS (APCI-, método de 3 minutos) *m/z* 429,2 (M-H)-; Tempo de retenção 1,00 minuto.

EXEMPLO 121



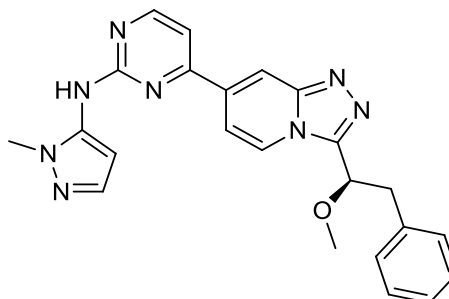
(R)-1-(7-(2-((1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)AMINO)PIRIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-IL)-2-FENILETANOL

[0389] Etapa 1: Realizada de acordo com o procedimento do Exemplo 119, Etapa 1, substituindo 2'-hidrazinil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-[4,4'-bipiridin]-2-amina por 4-(2-hidrazinilpiridin-4-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina para fornecer (*R*)-2-hidroxi-*N'*-(2'-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)-3-fenilpropanohidrazida (128 mg, rendimento quantitativo) como um sólido.

Etapa 2: Realizada de acordo com o procedimento do Exemplo 119, Etapa 2, substituindo (*R*)-2-hidroxi-*N'*-(2'-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)-[4,4'-bipiridin]-2-il)-3-fenilpropanohidrazida for (*R*)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-3-fenilpropanohidrazida para fornecer (*R*)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-2-feniletanol (52 mg, 42% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 8,21(d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,24-7,15 (m, 6H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (m, 2H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) *m/z* 412,1 (M+H)⁺; Tempo de retenção 1,00 minuto.

EXEMPLO 122



(R)-4-(3-(1-METOXI-2-FENILETIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

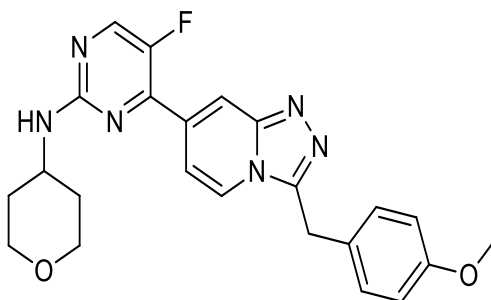
[0390] Etapa 1: A uma solução agitada de ácido (*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico (332 mg, 2,00 mmol) em THF (6 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado NaH (176 mg, 4,40 mmol) (60% dispersão em óleo) puro como um sólido. Depois de 40 minutos, iodeto de metila (1249 µL, 20,0 mmol) foi adicionado puro por seringa. A reação foi deixada agitar durante a noite. TLC em 4:1 hexanos:acetato de etila mostrou uma mancha limpa de *r_f* alto e nenhuma risca a partir da origem. Água (1 mL) foi adicionado para extinguir a reação e em seguida hidrolisar o éster metílico. Depois de agitação por 4 horas, a reação foi acidificada até pH < 3 com 2 N HCl. A reação foi particionada entre acetato de etila (30 mL) e água (30 mL). Os orgânicos foram isolados, lavados com salmoura (30 mL), isolados novamente, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer ácido (*R*)-2-metoxi-3-fenilpropanoico (350 mg, 97% de rendimento) como um sólido.

[0391] Etapa 2: Realizada de acordo com o procedimento do Exemplo 120, Etapa 2, substituindo ácido (*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico por ácido 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxipropanoico para fornecer (*R*)-2-metoxi-*N'*-(4-(2-

((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-3-fenilpropanohidrazida (235 mg, 99% de rendimento) como um sólido.

[0392] Etapa 3: Realizada de acordo com o procedimento do Exemplo 120, Etapa 3, substituindo (*R*)-2-metoxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-3-fenilpropanohidrazida por 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-*N'*-(4-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)propanohidrazida para fornecer (*R*)-4-(3-(1-metoxi-2-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (126 mg, 56% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (d, 1H), 8,38(s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (d, 2H), 3,29 (s, 3H). LCMS (APCI+, método de 3 minutos) *m/z* 427,2 (M+H)⁺; Tempo de retenção 1,11 minuto.

EXEMPLO 123



5-FLUORO-4-(3-(4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0393] Etapa 1: Hidrazina (5,46 mL, 174 mmol) foi adicionada à 4-bromo-2-fluoropiridina (3,06 g, 17,4 mmol) sob gotejamento, e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Uma exoterma foi observada, e a suspensão fina inicial gradualmente espessou e se tornou difícil de agitar. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi em seguida diluída com água (20 mL), e o pH foi ajustado para cerca de 7 com 2 N NaOH. Os sólidos foram em seguida coletados por

filtração e secos sob vácuo para fornecer 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (2,9 gramas, 89% de rendimento) como um sólido.

[0394] Etapa 2: Uma mistura de 4-bromo-2-hidrazinilpiridina (1,1 g, 5,9 mmol) e 2-(4-metoxifenil)acetil cloreto (1,3 g, 7,0 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi refluxada sob nitrogênio durante a noite com agitação. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada por rotovapor. O sólido residual foi lavado com solução 10% de carbonato de sódio, triturado com éter e seco sob alto vácuo para fornecer *N'*-(4-bromopiridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)aceto-hidrazida (1,4 gramas, 71% de rendimento) como um sólido.

[0395] Etapa 3: Uma suspensão de *N'*-(4-bromopiridin-2-il)-2-(4-metoxifenil)aceto-hidrazida (1,4 g, 4,16 mmol) e POCl₃ (1,14 mL, 12,5 mmol) em acetonitrila (8 mL) foi refluxada sob nitrogênio com agitação. LC/MS depois de agitação durante a noite mostrou consumo completo do material de partida e uma mistura 1:1 do material desejado e um subproduto desconhecido com MS = 274. A mistura de reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada por rotovapor. O resíduo foi vertido em uma solução gelada a 10% de carbonato de sódio (30 mL) e extraído com acetato de etila (30 mL). Os orgânicos foram isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados para fornecer 7-bromo-3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina e um subproduto desconhecido em uma mistura 1:1 como um sólido. O material foi usado como tal na reação seguinte.

[0396] Etapa 4: Uma suspensão de 7-bromo-3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (0,400 g, 1,26 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (0,479 g, 1,89 mmol), KOAc (0,370 g, 3,77 mmol) e aducto de PdCl₂(dppf) diclorometano (0,103 g, 0,126 mmol) em dioxano (6 mL) foi aspergida com argônio por 15 minutos e em seguida aquecido até 90 °C sob argônio. Depois de agitação durante a noite, a reação foi resfriada até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de

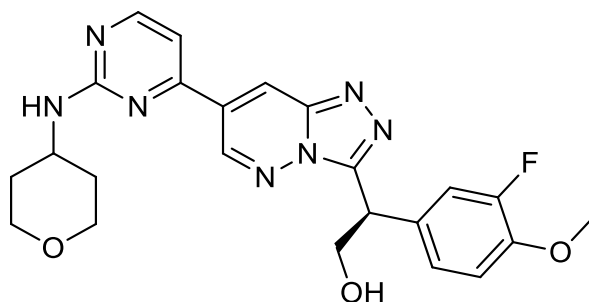
etila, e o material insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado e purificado via cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexanos:acetato de etila (1:4). Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 3-(4-metoxibenzil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (66 mg, 14% de rendimento) como um sólido.

[0397] Etapa 5: Uma suspensão de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (0,034 g, 0,20 mmol), 3-(4-metoxibenzil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (0,066 g, 0,18 mmol), carbonato de sódio (0,18 mL, 0,37 mmol) e aducto de PdCl₂(dppf) diclorometano (0,015 g, 0,018 mmol) em dioxano (6 mL) foi aquecido até 90 °C sob argônio por 2 horas. LC/MS mostrou conversão completa ao produto desejado. Depois de resfriamento até temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (30 mL). Os orgânicos combinados foram secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexanos:acetato de etila (1:3). Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (53 mg, 78% de rendimento) como um sólido.

[0398] Etapa 6: Uma solução de 7-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (0,0206 g, 0,0557 mmol) e tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (0,0282 g, 0,279 mmol) em DMA (1,0 mL) foi aquecido até 120 °C em um reator de micro-ondas por 1 hora. LC/MS mostrou formação do produto desejado. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada com água (2 X 15 mL). Os orgânicos foram isolados, secos em MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com hexanos:acetato de etila (1:3), em seguida

acetato de etila. Frações contendo produto foram agrupadas e concentradas para fornecer 5-fluoro-4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (12 mg, 50% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,28(m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,01 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 1,58 (m, 4H). LCMS (APCI+, método de 5 minutos) *m/z* 435,1 (M+H)⁺; Tempo de retenção 2,41 minutos.

EXEMPLO 124



(R)-2-(3-FLUORO-4-METOXIFENIL)-2-(7-(2-((TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)AMINO)PIRIMIDIN-4-IL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PIRIDAZIN-3-IL)ETANOL

[0399] Etapa 1: (*R*)-3-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona foi preparada de acordo com o procedimento descrito em em Prashad, Mahavir, *et al.* "An Efficient and Large-Scale Enantioselective Synthesis of PNP405: A Purine Nucleoside Phosphorylase Inhibitor." J. Org. Chem. 67(19) (2002): pp. 6612-6617. Um frasco de fundo redondo de 500 mL 3 pescoços equipado com uma sonda de temperatura e barra de agitação foi carregado com ácido 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acético (10,3 g, 184,2 mmol), (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,3 g, 50,9 mmol) e tolueno seco (120 mL). A mistura foi aquecida até uma temperatura interna de 80 °C e tratada sob gotejamento com pivaloil cloreto (7,5 mL, 61 mmol) seguido por TEA (21,3 mL, 153 mmol). Mais tolueno (100 mL) foi adicionado à mistura para facilitar a agitação. Esta mistura foi agitada em 80 °C por mais 3 horas e foi deixada resfriar até temperatura ambiente, e gelo foi adicionado seguido por água (200 mL). A mistura resultante

foi extraída com EtOAc (2 X), e os extratos combinados foram lavados com 2 M de HCl aquoso, seguido por carbonato de sódio aquoso 2 M. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (220 g Redi Sep) eluindo com 35% EtOAc:hexanos para gerar (*R*)-3-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (7,4 g, 44% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,31 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 5,44-5,39 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

[0400] Etapa 2: (*R*)-3-((*S*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxiopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona foi preparada de acordo com o procedimento descrito em Takacs, James M., *et al.* "Preparation of Chiral Oxazolidin-2-ones and Vicinal Amino Alcohols." J. Org. Chem. 63(8) (1998): pp. 2742-2748. Um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e entrada de nitrogênio foi carregado com (*R*)-3-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)acetil)-4-feniloxazolidin-2-ona (3 g, 9,11 mmol) e DCM seco (4 mL). Estão solução foi resfriada até 0 °C e tratada sob gotejamento com TiCl_4 (1 M em tolueno, 1,051 mL, 9,565 mmol). A mistura foi agitada em 0 °C por 5 minutos e em seguida tratada sob gotejamento com base de Hunig (1,745 mL, 10,02 mmol). A mistura resultante foi agitada em 0 °C por 1 hora. Uma solução de trioxano (0,9437 g, 10,48 mmol) em DCM foi em seguida adicionado, seguido por mais 1,05 equivalente de TiCl_4 . A mistura foi agitada em 0 °C por 2 horas. Esta foi em seguida extinta com solução saturada de NH_4Cl e extraída com DCM (2 X). Os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o bruto de (*R*)-3-((*S*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxiopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (3,3 g, 100% de rendimento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,30 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 5,42-5,37 (m, 1H), 5,21-5,17 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 4,08-4,00 m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H).

[0401] Etapa 3: A uma solução de bruto de (*R*)-3-((*S*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxiopropanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (3,3 g, 9,2 mmol) em DMF (90 mL) foi sequencialmente adicionado imidazol (1,3 g, 18 mmol) e TBSCl (1,5 g, 10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas, em seguida diluída com água e extraída com EtOAc (2 X). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (2 X), secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia flash de sílica gel (Redi Sep 220 g), eluindo com 15-35% EtOAc:hexano para fornecer (*R*)-3-((*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (2,4 g, 55% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (7,42-7,31 (m, 5H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 1H), 0,76 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

[0402] Etapa 4: A uma solução de (*R*)-3-((*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (1,34 g, 2,829 mmol) em THF (35 mL) e água (10 mL) a 0 °C foi adicionado sob gotejamento hidrogênio peróxido (3,2 mL, 28,29 mmol) seguido por LiOH·H₂O (1 M em água, 5,659 mmol). Esta mistura foi deixada agitar a 0 °C por 10 minutos, e em seguida aquecida até temperatura ambiente. A mistura foi resfriada de volta até 0 °C e tratada com solução aquosa 1 M de sulfito de sódio (25 mL). A mistura foi agitada em 0 °C por 10 minutos, e em seguida o pH foi ajustado até cerca de pH 2-3 com 1 M de KHSO₄ aquoso. Esta mistura foi extraída com EtOAc (2 X). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo obtido foi triturado com hexanos e MTBE. Os sólidos foram filtrados, e o filtrado coletado foi concentrado para fornecer ácido (*S*)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (655 mg, 70,5% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12-6,88 (m, 3H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86-3,73 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05-0,02 (m, 6H).

[0403] Etapa 5: A uma solução de 3-hidrazinil-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (100 mg, 0,427 mmol) em DMF (2,1 mL, 0,427 mmol) foi adicionado ácido (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)propanoico (154 mg, 0,470 mmol), 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (98 mg, 0,640 mmol), EDC (123 mg, 0,640 mmol) e 4-metilmorfolina (130 mg, 1,28 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com salmoura (2 X 10 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para gerar o bruto de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-*N'*-(5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3-il)propanohidrazida, que foi usado para a reação seguinte diretamente. LCMS (APCI+) *m/z* 545 (M+1).

[0404] Etapa 6: Uma mistura de bruto de (S)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-*N'*-(5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3-il)propanohidrazida (233 mg, 0,428 mmol) em uma mistura de ácido acético e THF (3 mL, 1:1) foi aquecida a 80 °C por 1,5 horas. A mistura foi em seguida resfriada até temperatura ambiente, diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (2 X 10 mL) seguido por salmoura (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O bruto isolado foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Redi Sep 12 g) eluindo com um gradiente de 0-10% MeOH:DCM (20 CV). A partir desta purificação dois picos principais foram isolados. Pico 1 demonstrou ser (*R*)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil)-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (183 mg, 0,285 mmol, 66,6% de rendimento); LCMS (APCI+) *m/z* 527 (M+1). Pico 2 foi o álcool desejado, (*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (47 mg, 0,114 mmol, 26,6% de rendimento); LCMS (APCI+) *m/z* 413 (M+1).

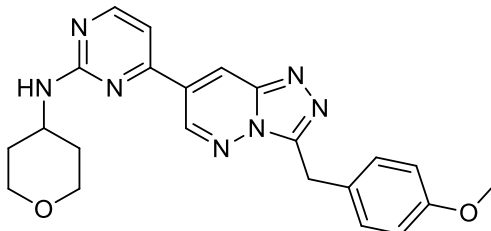
[0405] Etapa 7: A uma solução de (*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-

(7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (47 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (1,15 mL, 0,11 mmol) foi adicionado ácido 3-clorobenzoperoxoico (77% puro, 51 mg, 0,23 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (50 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (2 X 10 mL) seguido por salmoura (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o bruto de (*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (62 mg, 94% de rendimento). LCMS (APCI+) *m/z* 445,1, tempo de retenção 1,095 minutos. O bruto foi usado para a reação seguinte diretamente.

[0406] Etapa 8: Um tubo de vidro revedável tube foi carregado com uma mistura de bruto de (*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (30 mg, 0,068 mmol) e tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (34 mg, 0,34 mmol) em 2-butanol (675 µL, 0,068 mmol). O tubo foi vedado com uma tampa de Teflon, e a mistura foi aquecida a 80 °C com agitação. Depois de 18 horas, a mistura foi resfriada até temperatura ambiente, transferida para um frasco de fundo redondo e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi dissolvido em DCM (50 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (5 X) seguido por salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de fase reversa C-18 (Biotage C-18, 12M+) eluindo com um gradiente de 0-65% CH₃CN/água para fornecer (*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol (3 mg, 9,5% de rendimento) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,998 (s, 1H), 8,639 (s, 1H), 8,45 (d, J=5,09Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,003 (d, J=4,69 Hz, 1H), 6,90 (t, J=8,61 Hz, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,31-4,09 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,1-2,05 (m,

2H), 1,64-1,55 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 465 (M+1).

EXEMPLO 125



4-(3-(4-METOXIBENZIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PIRIDAZIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

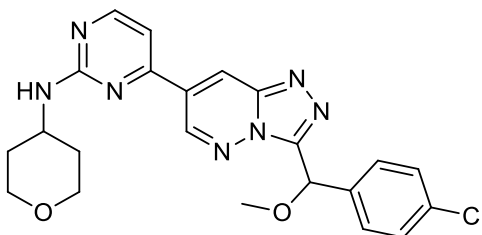
[0407] Etapa 1: A uma suspensão de 3-hidrazinil-5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (98 mg, 0,418 mmol) em 1,4-dioxano (8366 μ L, 0,418 mmol) e trietilamina (58,3 μ L, 0,418 mmol) foi adicionado sob gotejamento 2-(4-metoxifenil)acetil cloreto (84,9 mg, 0,460 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e em seguida aquecida em refluxo por 2 horas. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo obtido foi particionado entre DCM (30 mL) e NaHCO₃ aquoso saturado (5 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo sólido obtido foi triturado com CH₃CN para fornecer 3-(4-metoxibenzil)-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (90 mg, 59% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) m/z 365,1 (M+1).

[0408] Etapa 2: A uma solução de 3-(4-metoxibenzil)-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (88 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (4830 μ L, 0,24 mmol) foi adicionado *m*-CPBA 77% (114 mg, 0,51 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi diluída com DCM (50 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (2 X 10 mL) e seguido por salmoura (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O bruto obtido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep, 12 g) eluindo com 0-6% MeOH:DCM (25 CV)

para fornecer 3-(4-metoxibenzil)-7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (85 mg, 89% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) m/z 397,1 ($M+1$).

[0409] Etapa 3: Uma suspensão de 3-(4-metoxibenzil)-7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (40 mg, 0,10 mmol) e tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (30 mg, 0,29 mmol) em 2-metilpropan-1-ol (1 mL, 0,10 mmol) foi aquecida a 115 °C por 5 horas e deixada resfriar até temperatura ambiente. A mistura foi diluída com DCM (20 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado (2 X 5 mL). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O bruto isolado foi purificado por cromatografia flash (Ready Sep, 12 g) eluindo com 0-12% MeOH:DCM (25 CV) para fornecer 4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (30 mg, 71% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) m/z 418,2 ($M+1$), tempo de retenção 1,331 minutos.

EXEMPLO 126



4-(3-((4-CLOROFENIL)(METOXI)METIL)-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PIRIDAZIN-7-IL)-N-(TETRA-HIDRO-2H-PIRAN-4-IL)PIRIMIDIN-2-AMINA

[0410] Etapa 1: Uma solução de ácido 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacético (5,00 g, 26,8 mmol) em MeOH (20 mL) e concentrada H₂SO₄ (2 mL) foi aquecida em refluxo por 4 horas. O solvente orgânico foi removido em vácuo, e o resíduo aquoso foi dissolvido em EtOAc (200 mL). Em seguida este foi lavado com NaHCO₃ aquoso saturado (2 X) e salmoura. Os orgânicos foram secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer mistura de metil 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetato (4,4 g, 82% de rendimento) e uma pequena

quantidade de metil 2-(4-clorofenil)-2-metoxiacetato (886 mg, 15,4% de rendimento). Metil 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetato: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,383-7,348 (m, 4H), 5,155 (m, 1H), 3,77 (s, 3H).

[0411] Etapa 2: A uma suspensão de hidreto sódico (60% suspensão em óleo mineral, 1,10 g, 27,4 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C sob N_2 foi adicionado sob gotejamento uma solução do bruto de metil 2-(4-clorofenil)-2-hidroxiacetato em tetra-hidrofurano (49,8 mL, 24,9 mmol). Uma vez que a adição estava completa, a mistura foi tratada com iodometano (1,77 mL, 37,4 mmol). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi extinta com adição lenta de água (30 mL). O solvente orgânico foi removido em vácuo, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo isolado foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (Ready Sep 120 g) eluindo com um gradiente de 0-30% EtOAc:hexanos (12 CV) em unidade Biotage SP1 para fornecer metil 2-(4-clorofenil)-2-metoxiacetato (3,02 g, 63,4% de rendimento) como um óleo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,33 (m, 4H), 4,753 (s, 1H), 3,726 (s, 3), 3,407 (s, 3H).

[0412] Etapa 3: Uma solução de metil 2-(4-clorofenil)-2-metoxiacetato (3,02 g, 14,1 mmol) em metanol (14,1 mL, 14,1 mmol) e THF (28 mL, 14,1 mmol) em temperatura ambiente foi tratada com $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,48 g, 35,2 mmol) em água (7 mL, 14 mmol) e agitado por 1,5 horas. Os solventes orgânicos foram removidos em vácuo. O resíduo aquoso obtido foi diluído com água (50 mL) e tornado ácido com 1 N HCl. A suspensão resultante foi particionada com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO_4), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer ácido 2-(4-clorofenil)-2-metoxiacético (2,81 g, 99,6% de rendimento) como um óleo. ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,92 (br s, 1H), 7,456-7,393 (m, 4H), 4,80 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

[0413] Etapa 4: A uma mistura de 3-hidrazinil-5-(2-

(metiltio)pirimidin-4-il)piridazina (73 mg, 0,312 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-2-metoxiacético (93,8 mg, 0,467 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (71,6 mg, 0,467 mmol), EDC (59,7 mg, 0,312 mmol) em DMF (3 mL, 0,312 mmol) foi adicionada 4-metilmorfolina (103 µL, 0,935 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente ao longo do fim de semana. A mistura foi diluída com 5% MeOH:DCM (50 mL) e lavado com água (2 X 10 mL). Os orgânicos foram os, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer o bruto de 2-(4-clorofenil)-2-metoxi-*N'*-(5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3-il)aceto-hidrazida. LCMS (APCI1) *m/z* 415,1 (M-1).

[0414] Etapa 5: O bruto de 2-(4-clorofenil)-2-metoxi-*N'*-(5-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridazin-3-il)aceto-hidrazida foi dissolvido em ácido acético glacial (5 mL) e aquecido a 80 °C por 30 minutos. A mistura foi resfriada até temperatura ambiente, diluída com DCM (100 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. Cristalização do bruto a partir de CH₃CN gerou 3-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (56 mg, 45,1% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 399,1 (M+1).

[0415] Etapa 6: 3-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-7-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (56 mg, 0,14 mmol) e *m*-CPBA 77% (66 mg, 0,29 mmol) foram processados de acordo com o método descrito no Exemplo 125, Etapa 2, para fornecer 3-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (49 mg, 81% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 431,0 (M+1).

[0416] Etapa 7: 3-((4-Clorofenil)(metoxi)metil)-7-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazina (20 mg, 0,046 mmol) e tetra-hidro-2*H*-piran-4-amina (14 mg, 0,13 mmol) em 2-BuOH (464 µL, 0,046 mmol) foram processados como para a síntese de 4-(3-(4-metoxibenzil)-

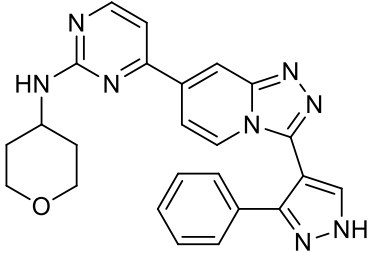
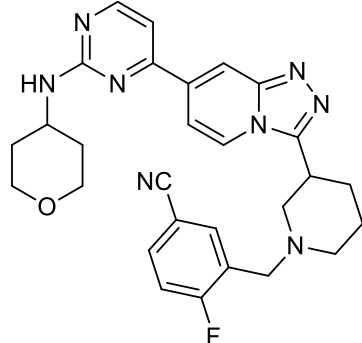
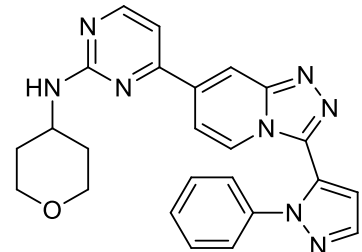
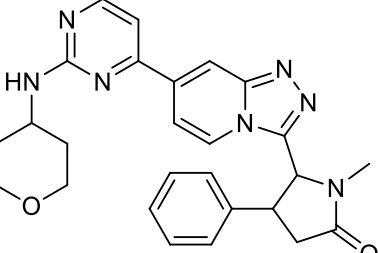
[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina para fornecer 4-(3-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina (11 mg, 52% de rendimento) como um sólido. LCMS (APCI+) *m/z* 452,1 (M+1).

[0417] Os seguintes compostos na Tabela 2 foram preparados de acordo com os procedimentos acima usando materiais de partida e intermediários apropriados.

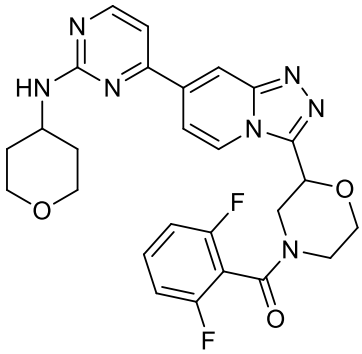
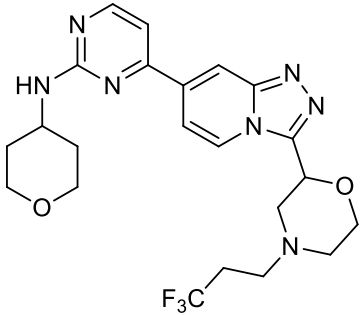
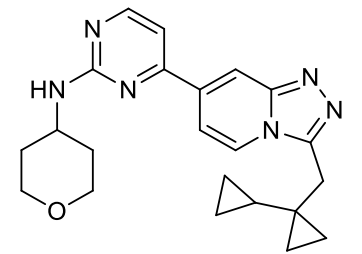
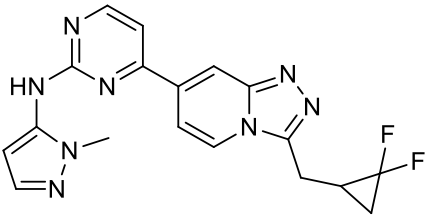
TABELA 2

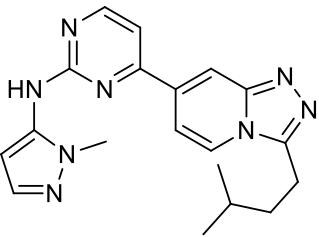
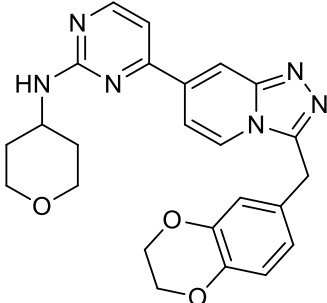
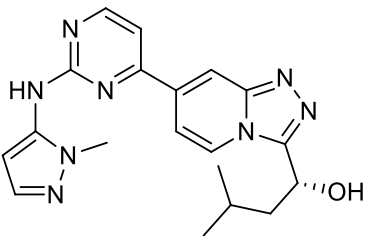
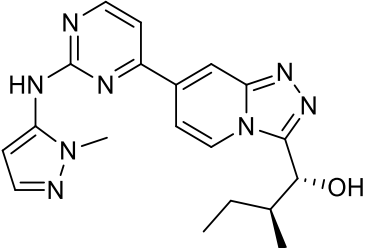
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
127		4-(3-(1-(5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	522,2 (1,31 min)
128		4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	463,2 (1,01 min)

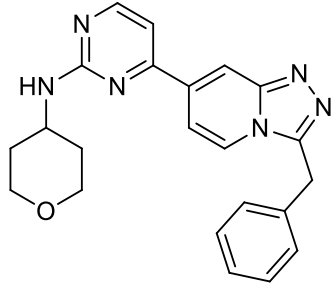
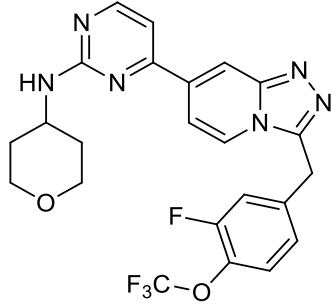
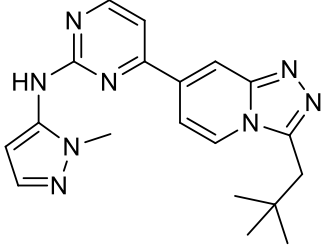
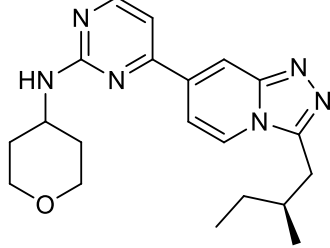
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
12 9		4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	463, 2 (1,03 min)
13 0		4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	467, 2 (1,08 min)
13 1		4-(3-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	380, 2 (0,727 min)
13 2		4-(3-(1-((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	519, 2 (1,14 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
13 3		4-(3-(3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	437, 2 (M-1) (0,98 min)
13 4		4-fluoro-3-((3-(7-(2-((tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrila	513, 2 (1,15 min)
13 5		4-(3-(1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	439, 2 (1,06 min)
13 6		1-metil-4-fenil-5-(7-(2-((tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)pirrolidin-2-ona	470, 2 (0,94 min)

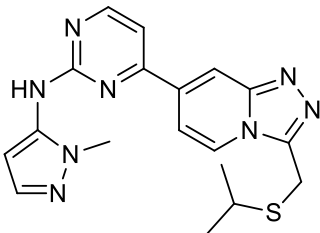
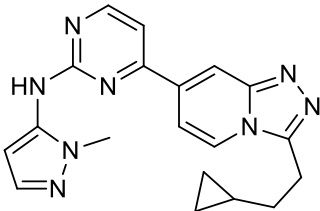
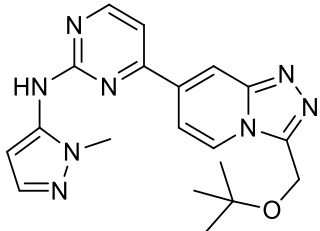
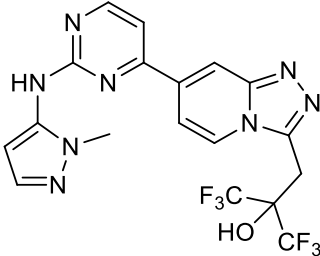
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
13 7		4-(3-(4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	432, 2 (0,90 min)
13 8		4-(3-(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	454, 1 (1,18 min)
13 9		(2-fluoro-6-metoxifenil)(2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)morfolino)metanona	530, 2 (1,00 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
14 0		(2,6-difluorofenil)(2-(7-(2-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)morfolino)metanona	522, 2 (1,07 min)
14 1		<i>N</i> -(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-4-(3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	478, 1 (0,85 min)
14 2		4-(3-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	391, 2 (1,36 min)
14 3		4-(3-((2,2-difluorociclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	383, 1 (1,16 min)

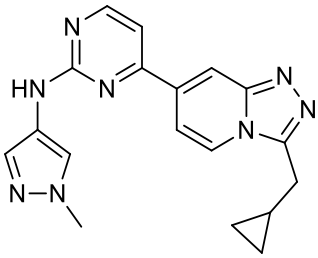
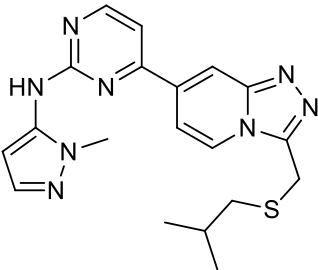
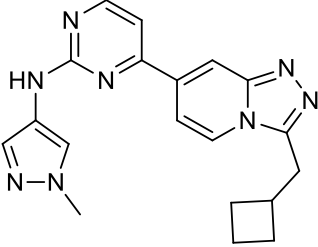
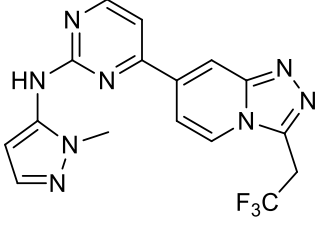
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
14 4		4-(3-isopentil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	363, 2 (1,25 min)
14 5		4-(3-((2,3-di-hidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	445, 2 (1,25 min)
14 6		(<i>R</i>)-3-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol	379, 2 (1,66 min)
14 7		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol	379, 2 (1,22 min)

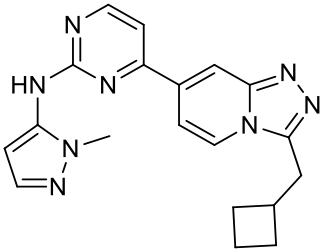
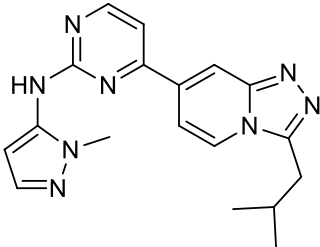
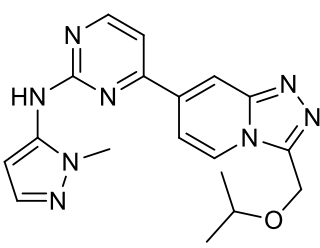
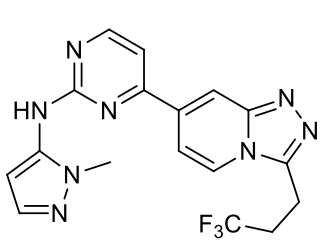
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
14 8		4-(3-benzil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	387, 1 (1,24 min)
14 9		4-(3-(3-fluoro-4- (trifluorometoxi)benzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	489, 2 (1,67 min)
15 0		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-neopentil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	363, 2 (1,22 min)
15 1		(<i>S</i>)-4-(3-(2-metilbutil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	367, 2 (1,34 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
15 2		4-(3-(ciclopentilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	375, 2 (1,26 min)
15 3		4-(3-(ciclohexilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	389, 2 (1,34 min)
15 4		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-((1- (trifluorometil)ciclobutil)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	429, 2 (1,38 min)
15 5		4-(3-isobutil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	349, 2 (1,17 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
15 6		4-(3- ((isopropiltio)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	381, 1 (1,26 min)
15 7		4-(3-(2-ciclopropiletil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	361, 1 (1,22 min)
15 8		4-(3-(<i>tert</i> -butoximetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	379, 2 (1,20 min)
15 9		1,1,1,3,3,3-hexafluoro- 2-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)metil)propan-2-ol	473, 1 (1,23 min)

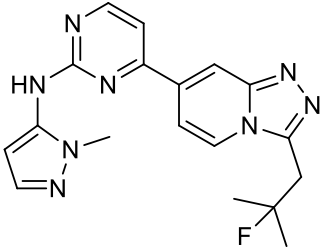
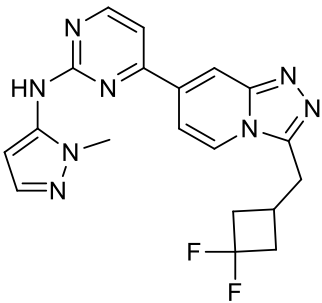
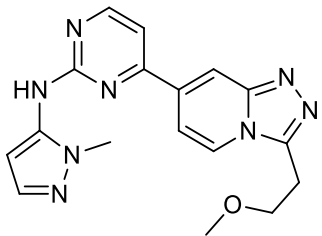
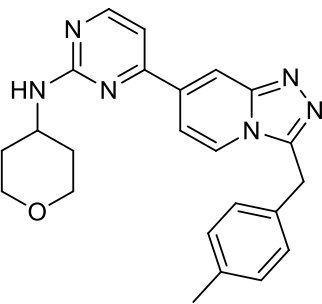
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
16 0		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	403, 1 (1,25 min)
16 1		4-(3-((<i>tert</i> -butiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	395, 2 (1,34 min)
16 2		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	403, 2 (1,49 min)
16 3		4-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	401, 2 (1,38 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
16 4		4-(3-(ciclopropilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	347, 1 (1,09 min)
16 5		4-(3-((isobutiltio)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	395, 1 (1,38 min)
16 6		4-(3-(ciclobutilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	361, 2 (1,19 min)
16 7		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	375, 1 (1,08 min)

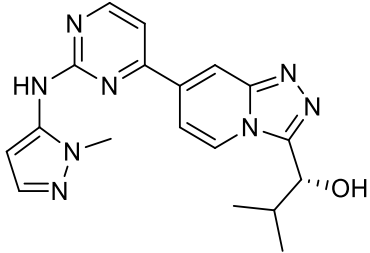
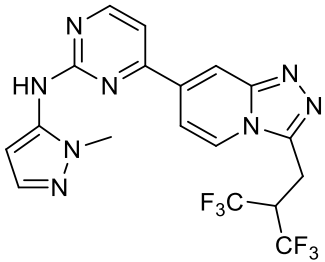
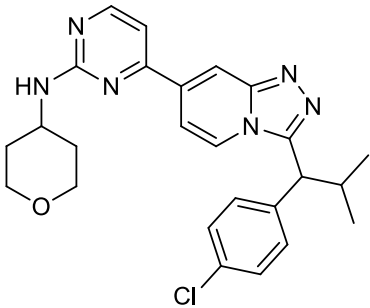
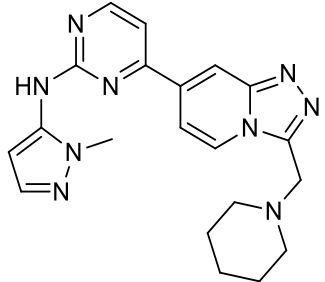
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
16 8		4-(3-(ciclobutilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	361, 2 (0,99 min)
16 9		4-(3-isobutil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	349, 2 (1,13 min)
17 0		4-(3-(isopropoximetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	365, 2 (1,12 min)
17 1		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoropropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	389, 1 (1,17 min)

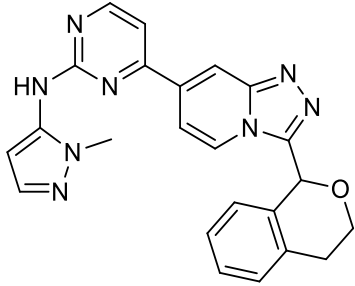
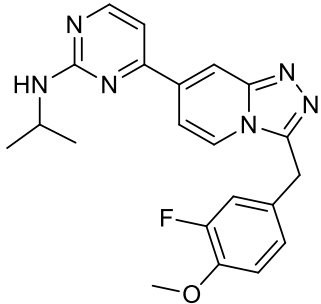
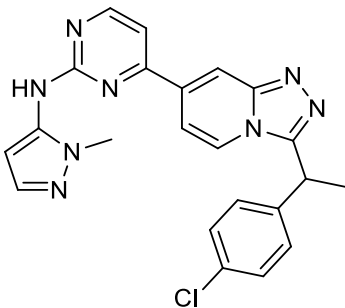
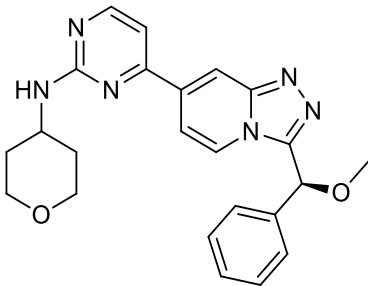
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
17 2		4-(3-(3,3-dimetilbutil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	377, 2 (1,37 min)
17 3		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-((tetra-hidro-2 <i>H</i> - piran-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	391, 2 (1,13 min)
17 4		4-(3-(ciclopropilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	347, 2 (1,06 min)
17 5		4-(3-(3-(3-fluorofenil)- 1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	481, 2 (1,31 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
17 6		4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	459, 2 (1,54 min)
17 7		4-(3-(ciclohexilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	393, 2 (1,38 min)
17 8		(R)-4-(3-(metoxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	417, 2 (1,31 min)
17 9		4-(3-(3-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina	393, 1 (1,54 min)

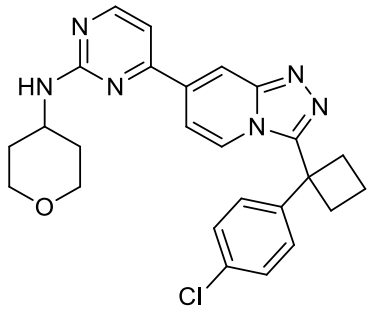
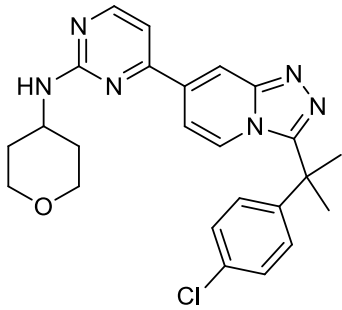
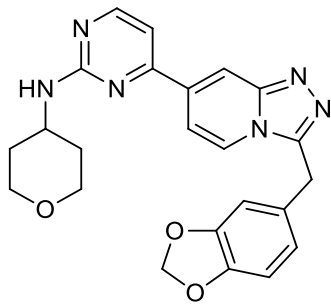
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
180		4-(3-(2-fluoro-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	367, 2 (1,18 min)
181		4-(3-((3,3-difluorociclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	397, 1 (1,22 min)
182		4-(3-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	351, 2 (0,95 min)
183		4-(3-(4-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	401, 2 (1,56 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
18 4		4-(3-(isobutoximetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	379, 2 (1,27 min)
18 5		2,2-dimetil-3-(7-(2-((1- metil-1H-pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)propanonitrila	374, 1 (1,04 min)
18 6		4-(3-(4-cloro-3- fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-isopropilpirimidin-2- amina	397, 1 (1,50 min)
18 7		N-(1-metil-1H-pirazol- 5-il)-4-(3-((tetra-hidrofuran-2- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	377, 2 (1,02 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
18 8		(<i>R</i>)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)propan-1-ol	365, 1 (0,87 min)
18 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	457, 1 (1,35 min)
19 0		4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	463, 2 (10 min)
19 1		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	390, 2 (0,89 min)

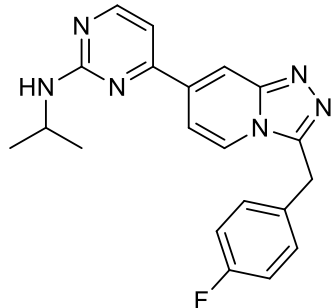
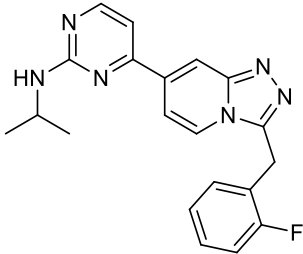
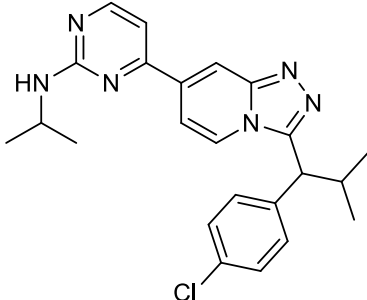
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
19 2		4-(3-(isocroman-1-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	425, 2 (1,27 min)
19 3		4-(3-(3-fluoro-4- metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-isopropilpirimidin-2- amina	393, 2 (1,33 min)
19 4		4-(3-(1-(4- clorofenil)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	417 (1,38 min)
19 5		(S)-4-(3- (metoxi(fenil)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-	417, 2 (1,32 min)

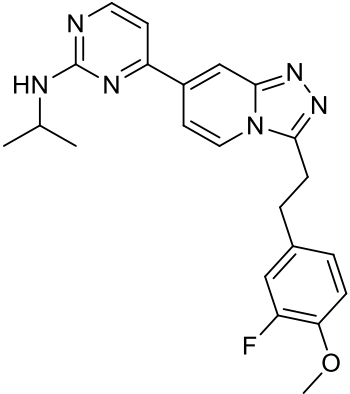
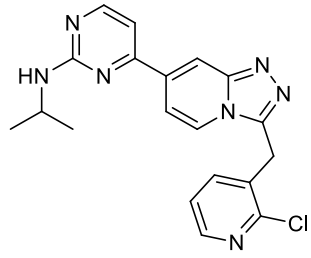
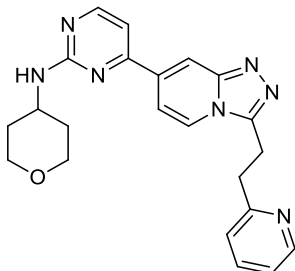
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
		il)pirimidin-2-amina	
19 6		4-(3-(1-(4-clorofenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	435, 1 (1,48 min)
19 7		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	397, 2 (1,25 min)
19 8		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	347, 2 (1,09 min)
19 9		4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	447, 1 (1,51 min)

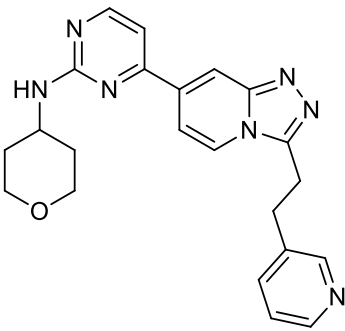
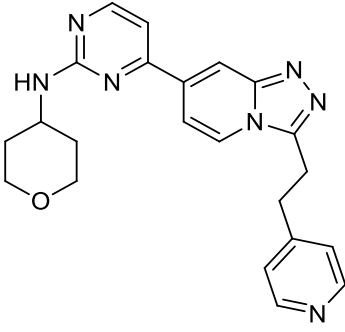
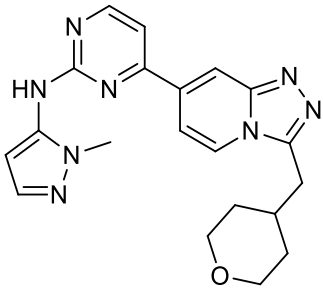
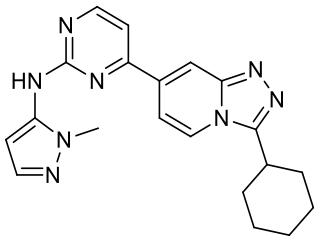
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
20 0		4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	461, 2 (1,65 min)
20 1		4-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	449, 2 (1,60 min)
20 2		4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	431, 2 (1,40 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
20 3		4-(3-((4-clorofenil)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	457, 1 (18 min)
20 4		4-(3-(1-metoxi-1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	431, 2 (1,63 min)
20 5		4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	475, 2 (1,80 min)
20 6		(<i>Z</i>)-4-(3-(3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	441, 2 (1,80 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
20 7		4-(3-(2-amino-1- feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro- 2H-piran-4-il)pirimidin-2- amina	416, 2 (0,92 min)
20 8		4-(3-(piridin-3-ilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	388, 1 (01 min)
20 9		4-(3-(difluoro(3-fluoro- 4-metoxifenil)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	471, 1 (1,49 min)

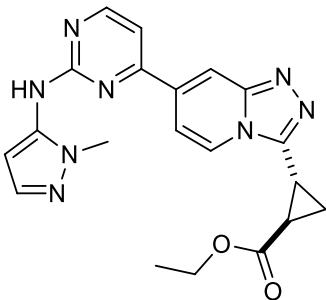
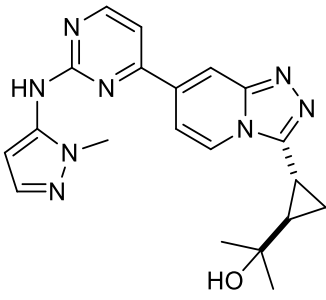
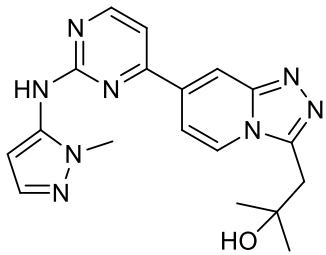
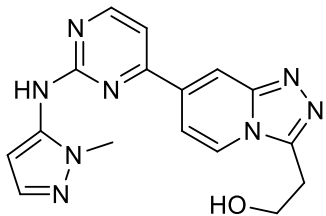
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
21 0		4-(3-(4-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-isopropilpirimidin-2- amina	363, 2 (1,35 min)
21 1		4-(3-(2-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-isopropilpirimidin-2- amina	349, 1 (1,34 min)
21 2		4-(3-(1-(4-clorofenil)-2- metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)-N- isopropilpirimidin-2-amina	421, 2 (13 min)

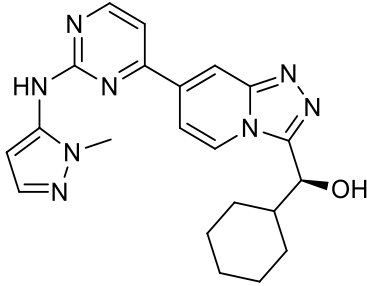
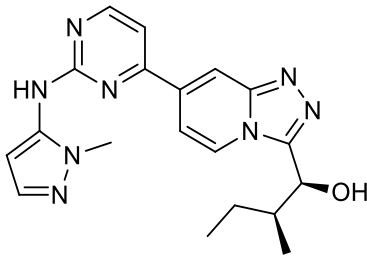
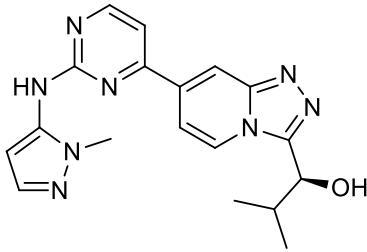
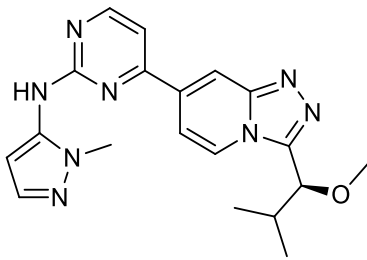
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
21 3		4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina	407, 2 (1,38 min)
21 4		4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina	380, 1 (1,16 min)
21 5		4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	402, 2 (0,80 min)

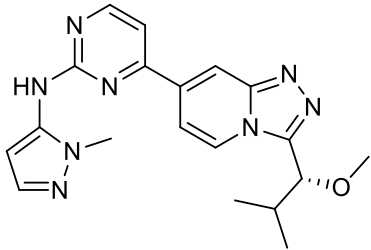
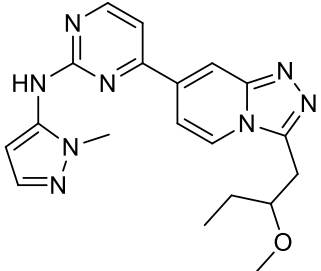
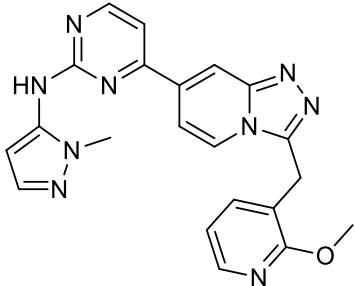
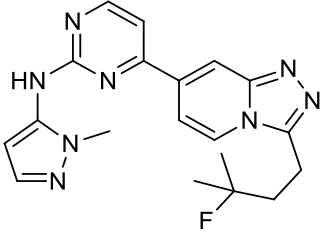
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
21 6		4-(3-(2-(piridin-3-il)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	402, 2 (07 min)
21 7		4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	402, 2 (06 min)
21 8		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-((tetra-hidro-2 <i>H</i> - piran-4-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	391, 2 (1,00 min)
21 9		4-(3-ciclohexil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	375, 2 (1,25 min)

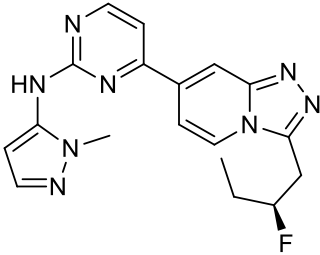
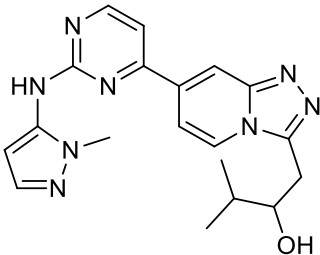
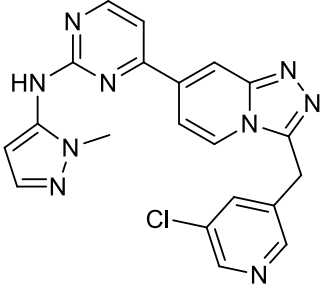
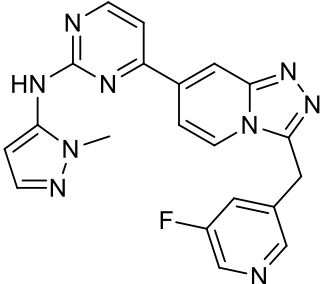
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
22 0		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	307, 0 (0,86 min)
22 1		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	361, 1 (1,16 min)
22 2		4-(3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	321, 1 (0,95 min)
22 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((tetra-hidrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	377, 1 (0,96 min)
22 4		4-(3-(1,1-difluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	371, 1 (1,27 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
22 5		4-(3-(2,2-dimetilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	361, 2 (1,17 min)
22 6		4-(3-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	337, 1 (0,96 min)
22 7		4-(3-((dimetilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	350, 1 (0,37 min)
22 8		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(morfolinometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	392, 2 (08 min)

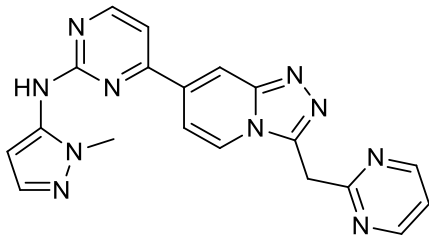
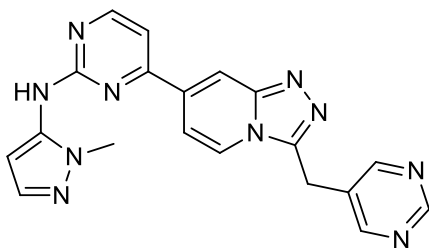
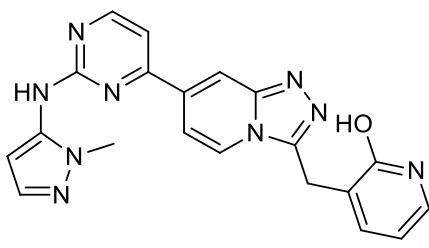
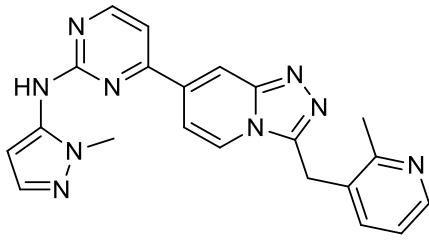
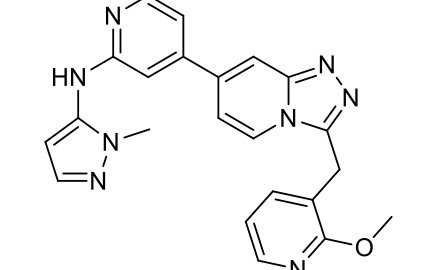
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
22 9		(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-etil 2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato	405, 2 (1,16 min)
23 0		2-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)ciclopropil)propan-2-ol	391, 2 (1,01 min)
23 1		2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)propan-2-ol	365, 2 (0,99 min)
23 2		2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etanol	337, 1 (0,91 min)

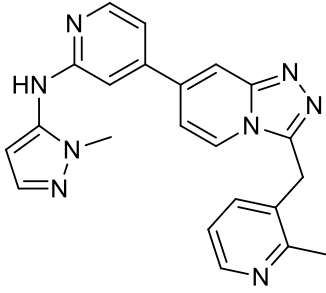
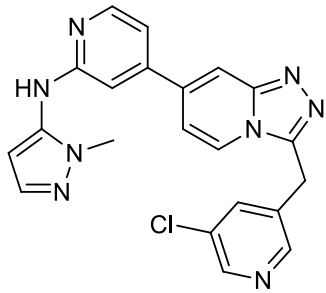
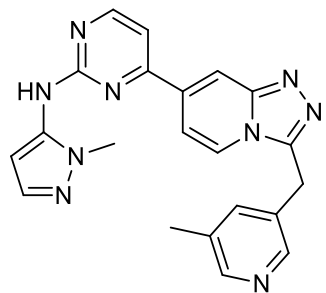
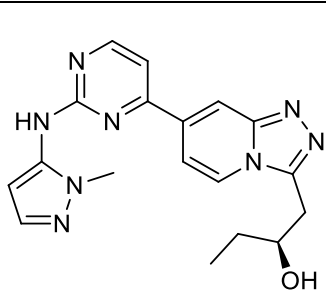
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
23 3		(S)-ciclohexil(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metanol	405, 2 (1,31 min)
23 4		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol	379, 2 (1,20 min)
23 5		(S)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol	365, 1 (0,87 min)
23 6		(S)-4-(3-(1-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2 (1,26 min)

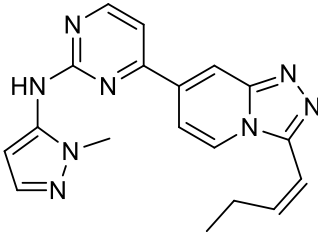
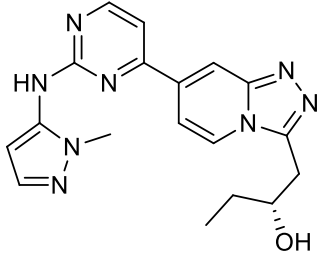
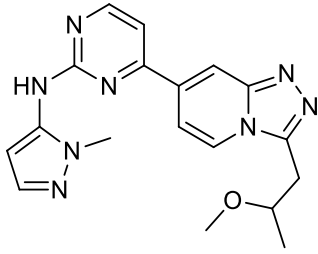
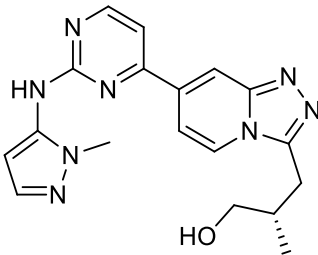
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
23 7		(<i>R</i>)-4-(3-(1-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2 (1,25 min)
23 8		4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2 (2,16 min)
23 9		4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	414, 2 (2,04 min)
24 0		4-(3-(3-fluoro-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	381, 2 (2,19 min)

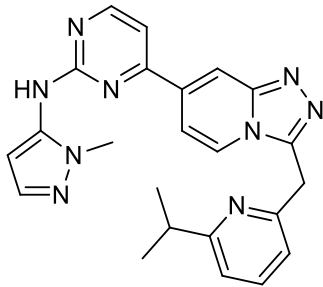
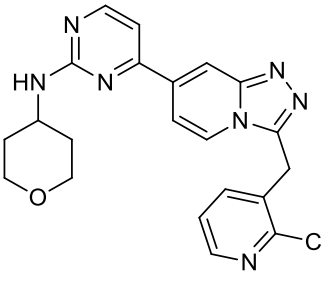
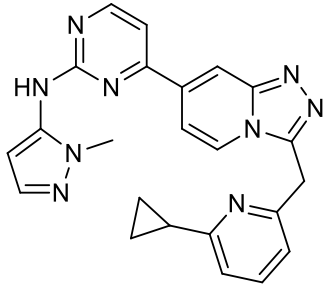
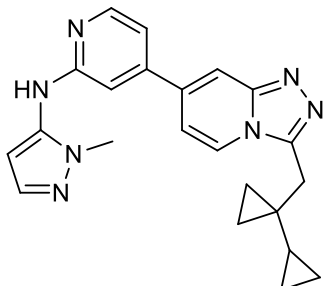
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
24 1		(S)-4-(3-(2-fluorobutil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	367, 2 (2,16 min)
24 2		3-metil-1-(7-(2-((1- metil-1H-pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)butan-2-ol	379, 1 (2,06 min)
24 3		4-(3-((5-cloropiridin-3- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H- pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	418, 1 (2,05 min)
24 4		4-(3-((5-fluoropiridin-3- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H- pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	402, 2 (1,93 min)

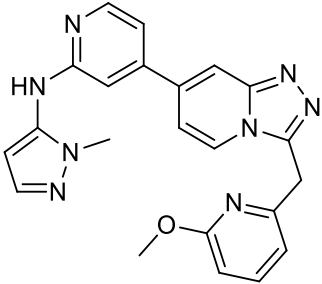
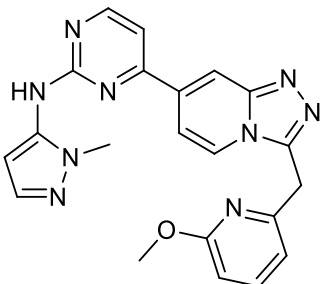
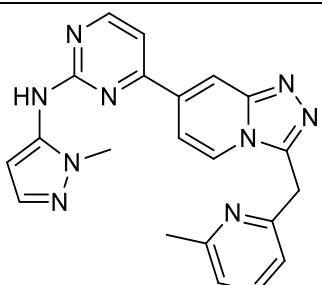
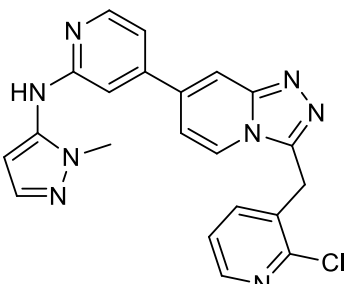
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
24 5		4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	414, 2 (2,07 min)
24 6		4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	418, 2 (2,08 min)
24 7		4-(3-((5-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	424, 2 (1,83 min)
24 8		(2S*,3S*)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol	470, 2 (1,92 min)

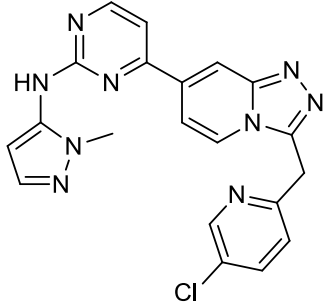
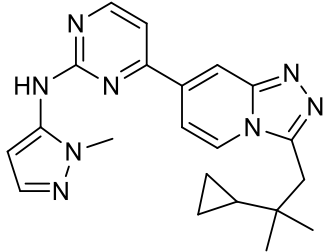
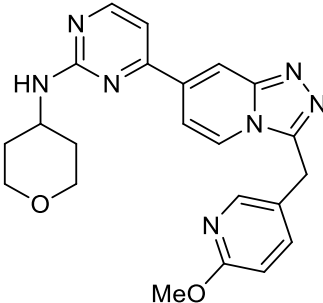
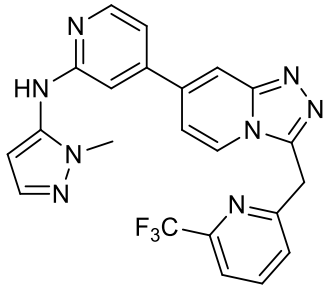
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
24 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(pirimidin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	385, 1 (15 min)
25 0		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(pirimidin-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	385, 1 (1,69 min)
25 1		3-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol	400, 1 (10 min)
25 2		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((2-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	398, 2 (0,89 min)
25 3		4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	413, 2 (1,91 min)

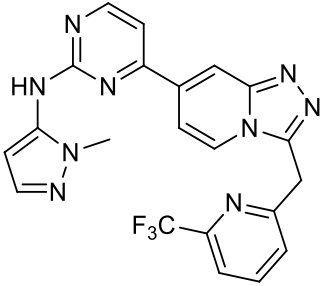
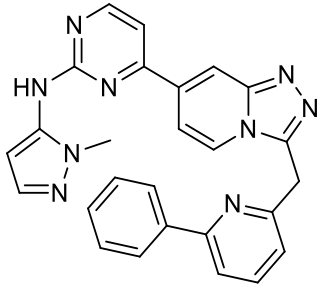
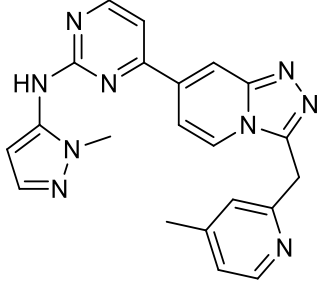
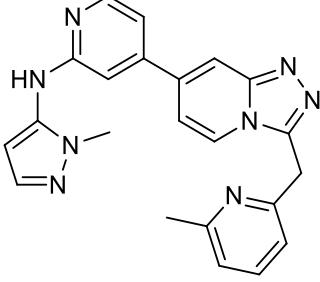
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
25 4		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((2-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	397, 2 (0,34 min)
25 5		4-(3-((5-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	417, 1 (1,91 min)
25 6		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((5-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	398, 2 (1,63 min)
25 7		(S)-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-2-ol	365, 2 (1,90 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
25 8		(<i>E</i>)-4-(3-(but-1-en-1-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	347, 1 (2,21 min)
25 9		(<i>R</i>)-1-(7-(2-((1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)butan-2-ol	365, 1 (1,90 min)
26 0		4-(3-(2-metoxipropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	365, 2 (2,00 min)
26 1		(<i>S</i>)-2-metil-3-(7-(2-((1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)propan-1-ol	365, 2 (1,87 min)

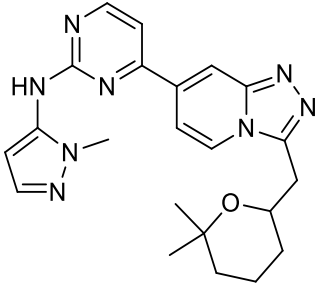
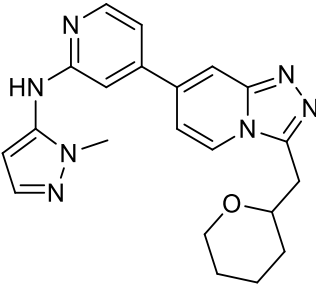
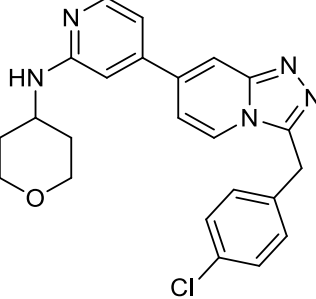
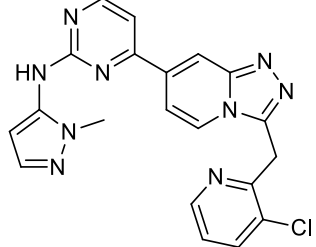
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
26 2		4-(3-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	426, 2 (2,06 min)
26 3		4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	422, 1 (1,99 min)
26 4		4-(3-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	424, 2 (2,04 min)
26 5		4-(3-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	386, 2 (2,25 min)

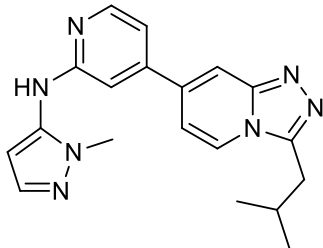
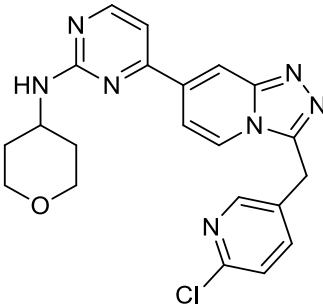
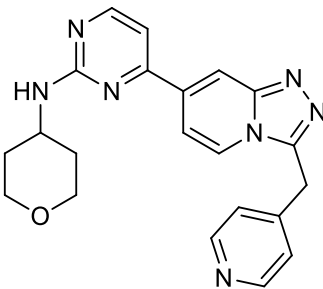
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
26 6		4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	413, 2 (2,03 min)
26 7		4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	414, 1 (2,15 min)
26 8		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	398, 2 (1,66 min)
26 9		4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	417, 1 (1,81 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
27 0		4-(3-((5-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	418, 1 (2,14 min)
27 1		4-(3-(2-ciclopropil-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	389, 2 (2,38 min)
27 2		4-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	418, 1 (2,01 min)
27 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	451, 1 (2,16 min)

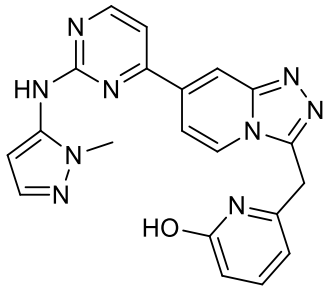
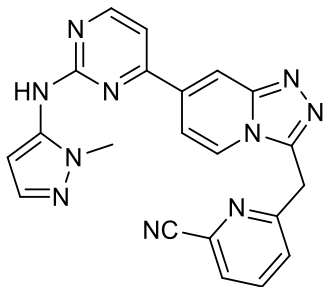
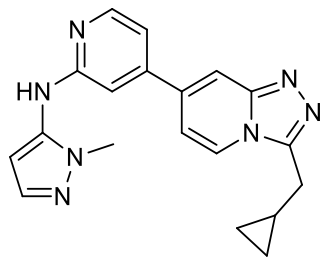
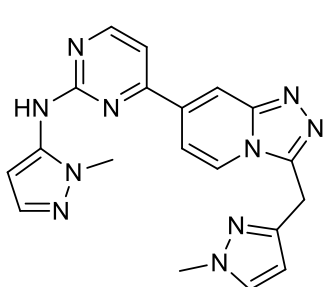
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
27 4		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	452, 1 (2,27 min)
27 5		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((6-fenilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	460, 1 (1,82 min)
27 6		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((4-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	398, 2 (1,69 min)
27 7		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)piridin-2-amina	397, 2 (1,45 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
27 8		4-(3-(piridin-2-ilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	388, 3 (12 min)
27 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-neopentil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)piridin-2-amina	362, 2 (2,07 min)
28 0		4-(3-(2- ciclopropilpropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	375, 2 (2,35 min)
28 1		4-(3-((5,5-dimetiltetra- hidrofuran-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	405, 2 (2,20 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
28 2		4-(3-((6,6-dimetiltetra- hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	419, 2 (2,42 min)
28 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-((tetra-hidro-2 <i>H</i> - piran-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)piridin-2-amina	390, 2 (1,96 min)
28 4		4-(3-(4-clorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)piridin-2-amina	420, 1 (1,95 min)
28 5		4-(3-((3-cloropiridin-2- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	418, 1 (2,06 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
28 6		4-(3-isobutil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)piridin-2-amina	348, 2 (1,94 min)
28 7		4-(3-((6-cloropiridin-3- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro- 2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2- amina	422, 1 (2,05 min)
28 8		4-(3-(piridin-4-ilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	388, 2 (0,59 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
289		(S)-2-((4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-il)amino)propan-1-ol	394, 1 (1,90 min)
290		4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina	416, 1 (2,00 min)
291		4-(3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	422, 1 (1,42 min)
292		4-(3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	417, 1 (1,92 min)

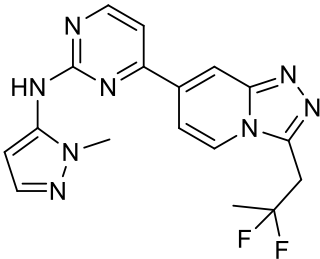
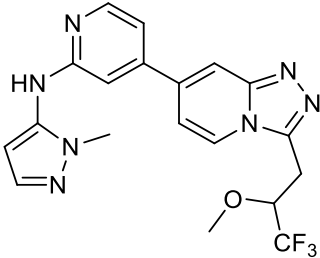
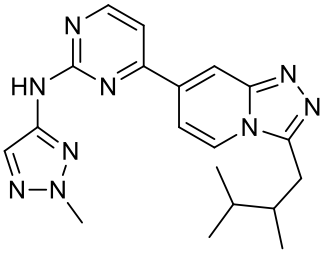
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
29 3		6-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol	400, 2 (11 min)
29 4		6-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)picolinonitrila	409, 2 (1,99 min)
29 5		4-(3-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	346, 2 (1,83 min)
29 6		4-(3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	387, 2 (1,89 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
29 7		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetra-hidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	391, 2 (1,99 min)
29 8		4-(3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	387, 2 (1,84 min)
29 9		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	415, 2 (2,37 min)
30 0		4-(3-((3-etiloxetan-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	391, 1 (2,06 min)

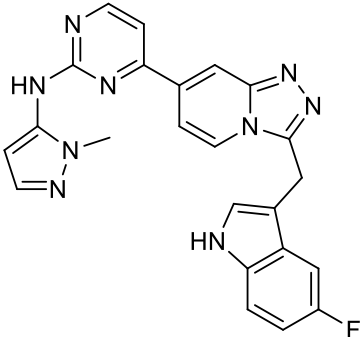
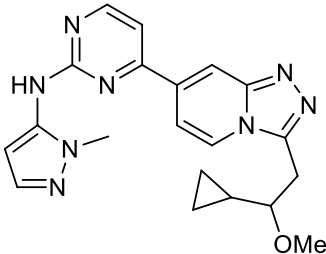
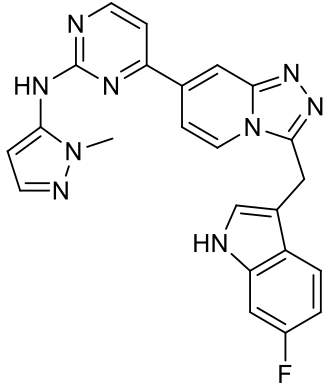
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
30 1		4-(3-(2-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2 (1,14 min)
30 2		4-(3-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	387, 1 (0,52 min)
30 3		4-(3-((1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	401, 2 (1,04 min)
30 4		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	390, 1

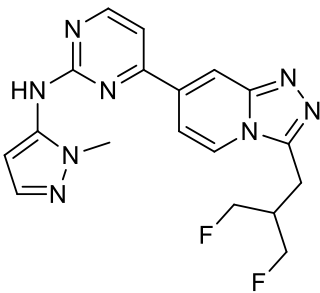
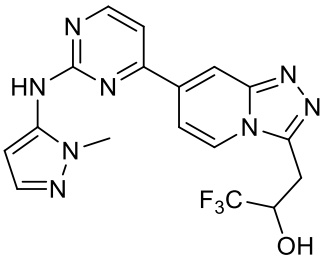
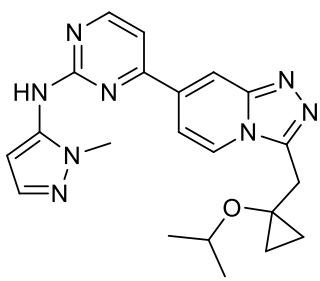
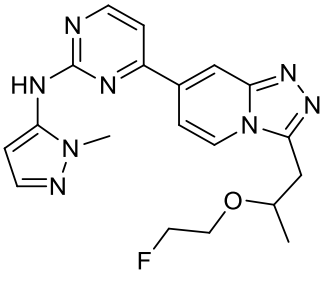
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
30 5		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	404, 1
30 6		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((fenilsulfonil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	447, 1
30 7		4-(3-((ciclopentiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	407, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
30 8		4-(3-((4-isopropil-5-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	446, 2
30 9		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(fenilsulfonil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	461, 1
31 0		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((fenilsulfinil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	431, 1
31 1		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((5-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	404, 1

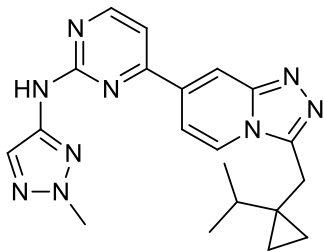
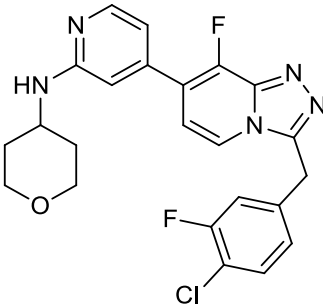
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
31 2		4-(3-(2,2-difluoropropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	371, 1 (1,149 min)
31 3		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2- metoxipropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)piridin-2-amina	418, 1 (1,156 min)
31 4		4-(3-(2,3-dimetilbutil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol- 4-il)pirimidin-2-amina	378, 2 (1,491 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
315		3,3,4,4,4-pentafluoro-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)butan-2-ol	455, 1 (1,238 min)
316		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)butil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	417, 2 (1,368 min)
317		4-(3-((4,4-difluorociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	425, 2 (1,322 min)
318		4-(3-((1-isobutoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	419, 2 (1,412 min)

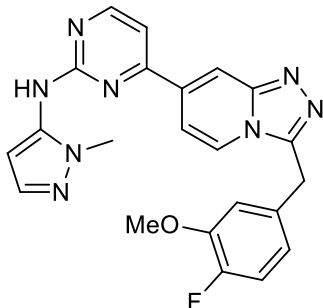
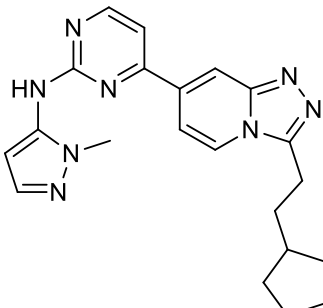
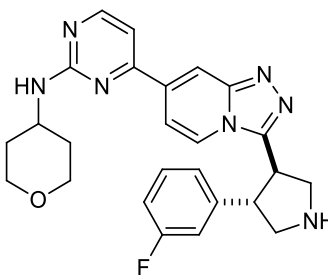
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
31 9		4-(3-((5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	440, 1 (1,269 min)
32 0		4-(3-(2-ciclopropil-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	391, 1 (1,184 min)
32 1		4-(3-((6-fluoro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	440, 1 (1,274 min)

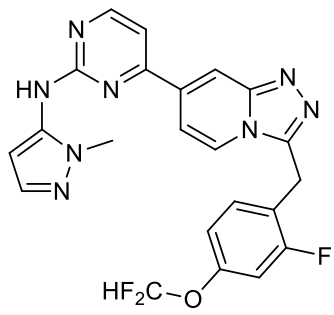
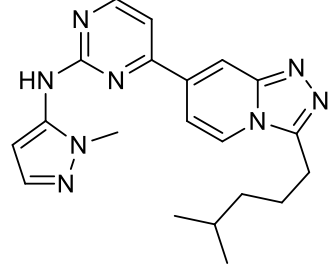
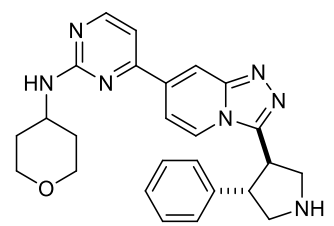
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
32 2		4-(3-(3-fluoro-2-(fluorometil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	385, 1 (1,127 min)
32 3		1,1,1-trifluoro-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-ol	405, 1 (1,085 min)
32 4		4-(3-((1-isopropoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	405, 2 (1,246 min)
32 5		4-(3-(2-(2-fluoroetoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	397, 2 (1,117 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
32 6		4-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	405, 1 (1,255 min)
32 7		4-(3-(2,3-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina	420, 1 (1,358 min)
32 8		4-(3-(2-etilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina	378, 2 (1,496 min)
32 9		(<i>S</i>)-N-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	364, 2 (1,402 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
33 0		4-(3-((1-isopropilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina	390, 2 (1,520 min)
33 1		4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridin-2-amina	456, 1 (1,116 min)

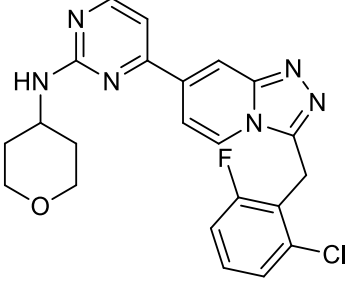
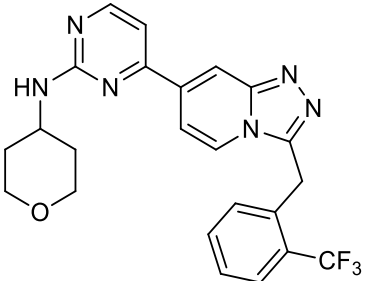
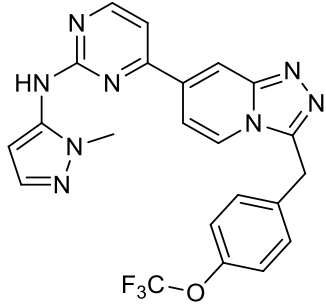
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
33 2		4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina	439, 1 (0,818 min)
33 3		4-(3-((4,4-difluorociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina	426, 2 (1,434 min)
33 4		4-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	469, 1 (2,52 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
33 5		4-(3-(4-fluoro-3-metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	431, 2 (2,31 min)
33 6		4-(3-(2-ciclopentiletil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	389, 2 (2,48 min)
33 7		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-(3- fluorofenil)pirrolidin-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	460, 2 (1,84 min)

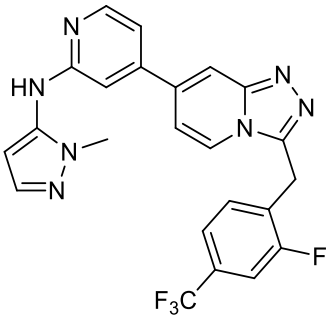
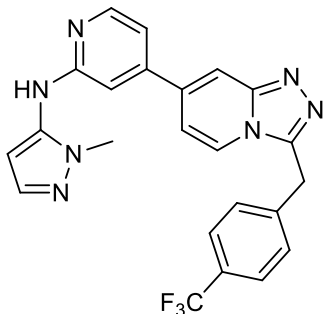
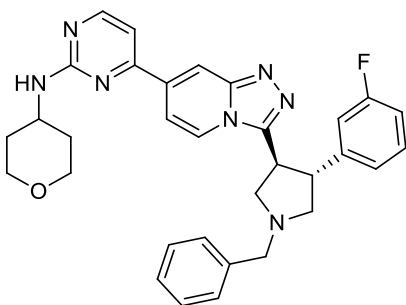
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
33 8		4-(3-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 2 (2,43 min)
33 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(4-metilpentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	377, 2 (17 min)
34 0		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-fenilpirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	442, 2 (1,82 min)

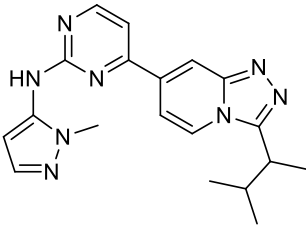
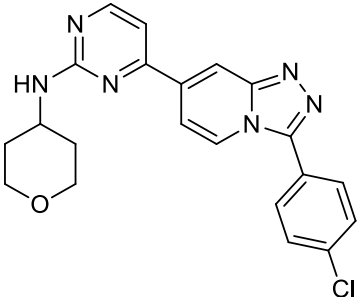
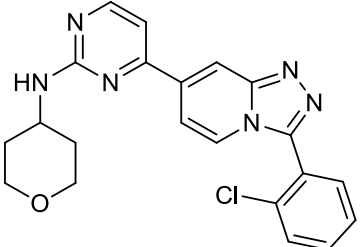
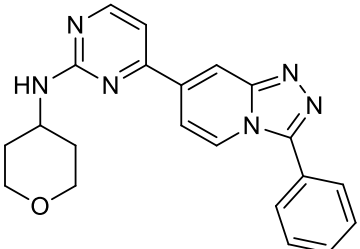
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
34 1		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	397, 2 (2,29 min)
34 2		4-(3-(2-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	401, 2 (2,32 min)
34 3		4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	400, 1 (2,17 min)
34 4		4-(3-butil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	349, 2 (2,19 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
34 5		4-(3-(2-cloro-6-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	435, 1 (2,28 min)
34 6		4-(3-(2-ciclohexiletil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	403, 2 (2,62 min)
34 7		4-(3-(2,5-difluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	419, 1 (2,23 min)
34 8		4-(3-(2,6-difluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	419, 1 (2,21 min)

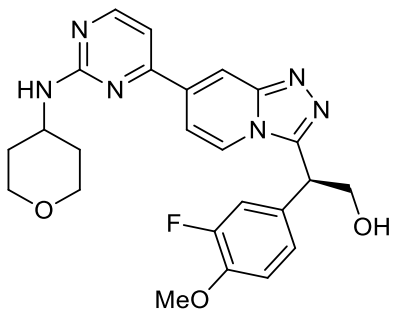
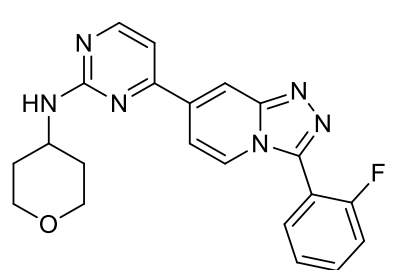
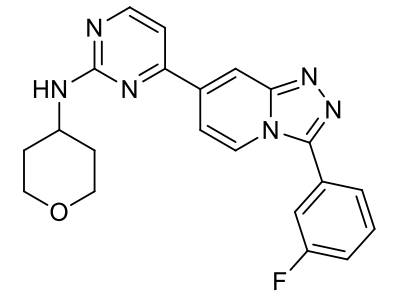
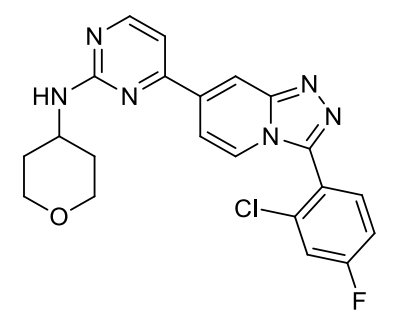
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
34 9		4-(3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	439, 1 (2,31 min)
35 0		<i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	455, 2 (2,45 min)
35 1		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	467, 1 (2,57 min)

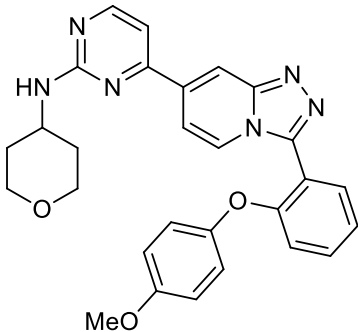
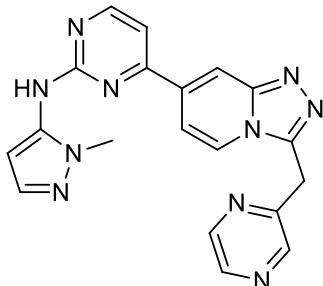
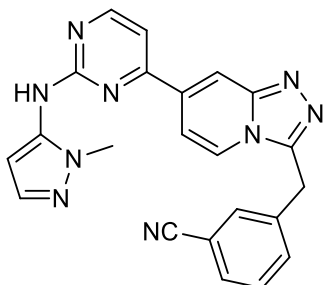
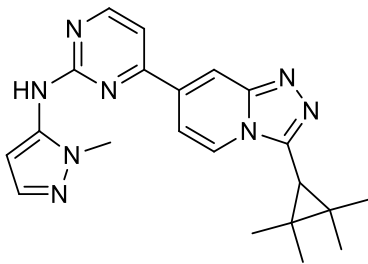
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
35 2		4-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	546, 2 (2,11 min)
35 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	398, 2 (12 min)
35 4		4-(3-(4-(difluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	448, 2 (2,28 min)
35 5		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	335, 2 (2,03 min)

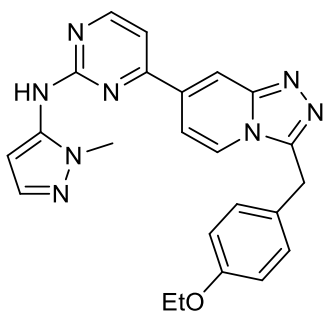
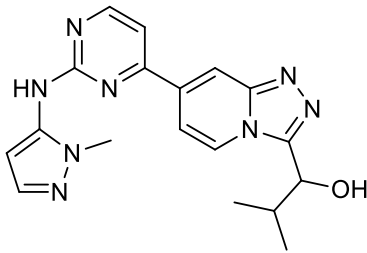
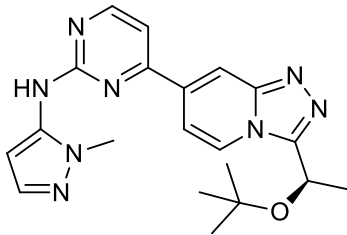
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
35 6		4-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	468, 1 (2,43 min)
35 7		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	450, 1 (2,41 min)
35 8		4-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	550, 2 (2,15 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
35 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3-metilbutan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	363, 2 (2,31 min)
36 0		4-(3-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	407, 1 (2,56 min)
36 1		4-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	407, 1 (2,43 min)
36 2		4-(3-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	373, 2 (2,19 min)

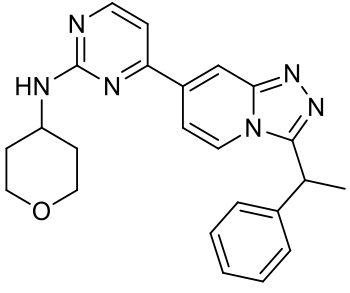
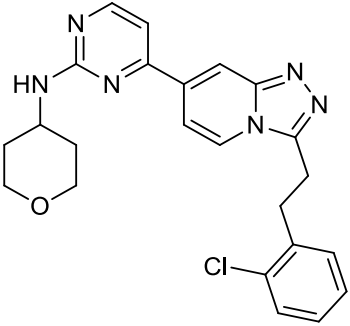
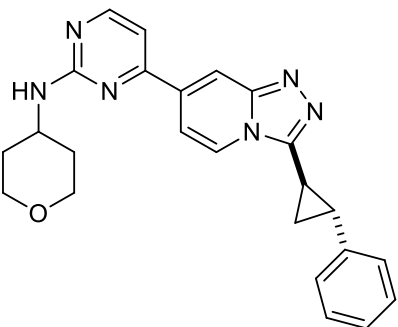
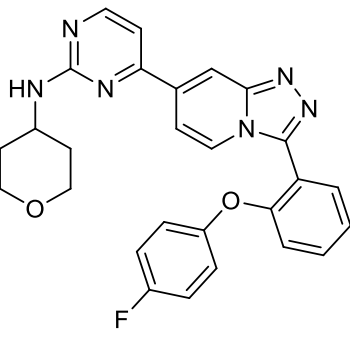
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
36 3		4-(3-(3-clorofenil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	407, 1 (2,40 min)
36 4		4-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4- cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3- il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin- 7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	494, 1 (2,00 min)
36 5		(<i>R</i>)-2-(4-cloro-3- fluorofenil)-2-(7-(2-((tetra- hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)etanol	469, 1 (2,32 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
36 6		(S)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)etanol	465, 2 (2,11 min)
36 7		4-(3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pyrimidin-2-amina	391, 2 (2,21 min)
36 8		4-(3-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pyrimidin-2-amina	391, 1 (2,25 min)
36 9		4-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)pyrimidin-2-amina	425, 1 (2,35 min)

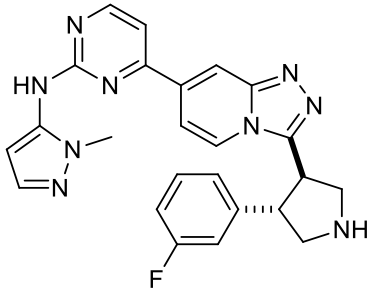
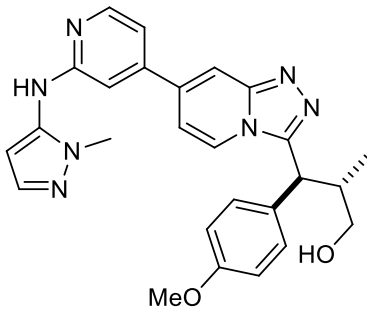
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
37 0		4-(3-(2-(4-metoxifenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina	495, 2 (2,56 min)
37 1		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(pirazin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	385, 1 (16 min)
37 2		3-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)benzonitrila	408, 2 (2,14 min)
37 3		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	389, 2 (2,43 min)

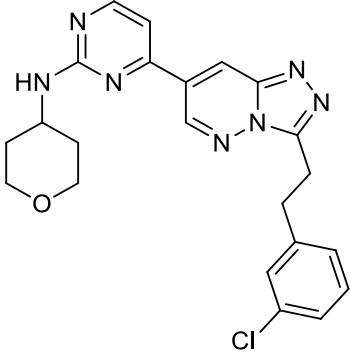
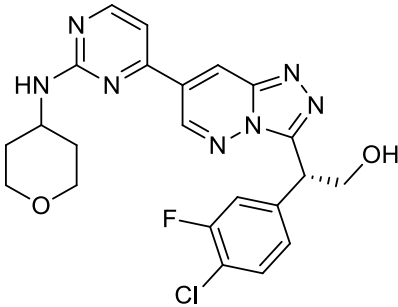
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
37 4		4-(3-(4-etoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	427, 2 (2,37 min)
37 5		2-metil-1-(7-(2-((1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)propan-1-ol	365, 1 (0,87 min)
37 6		(<i>R</i>)-4-(3-(1-(<i>tert</i> - butoxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	393, 2 (1,07 min)

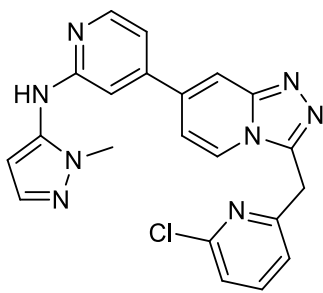
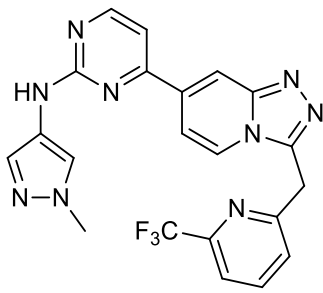
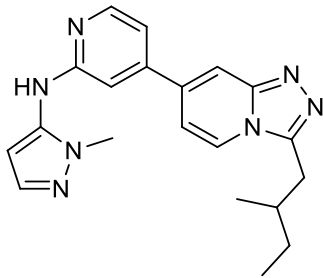
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
37 7		4-(3-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	444, 2 (1,12 min)
37 8		4-(3-((4-metoxifenil)(morfolino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	496, 2 (M-H) (1,05 min)
37 9		4-(3-((1s,3s)-adamantan-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	441, 2 (1,32 min)
38 0		(3-clorofenil)(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metanol	431, 1 (M-H) (1,06 min)

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
38 1		4-(3-(1- <i>feniletil</i>)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	401, 2
38 2		4-(3-(2-clorofenetil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	435, 1
38 3		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2- fenilciclopropil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	413, 2
38 4		4-(3-(2-(4- fluorofenoxi)fenil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	483, 1

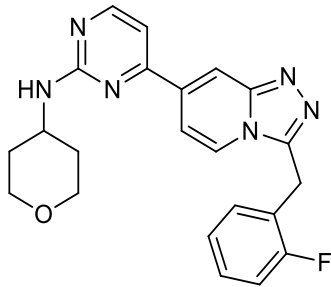
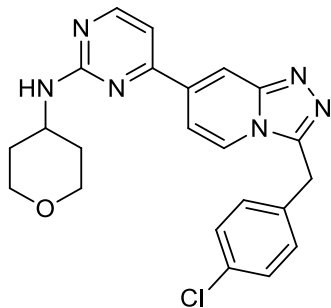
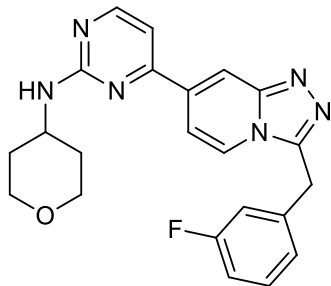
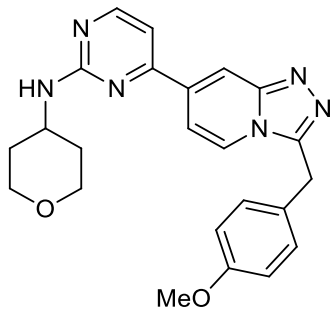
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
38 5		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-2-benzilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	427, 2
38 6		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-benzilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	427, 2
38 7		4-(3-(morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)pirimidin-2-amina	382, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
38 8		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	456, 2
38 9		(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)propan-1-ol	470, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
39 0		4-(3-(3-clorofenetil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin- 7-il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	436, 1
39 1		(<i>R</i>)-2-(4-cloro-3- fluorofenil)-2-(7-(2-((tetra- hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin- 3-il)etanol	470, 1

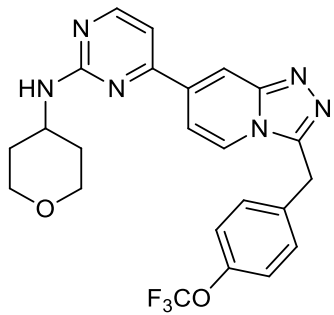
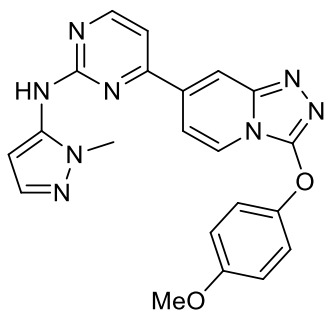
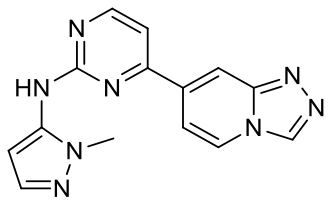
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
39 2		4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	417, 1
39 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	452, 1
39 4		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	362, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
39 5		(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	362, 2
39 6		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina	414, 2
39 7		4-(3-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	466, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
39 8		4-(3-(2-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	405, 2
39 9		4-(3-(4-clorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	421, 1
40 0		4-(3-(3-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	405, 2
40 1		4-(3-(4-metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)pirimidin-2-amina	417, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
40 2		4-(3-(4-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	405, 2
40 3		4-(3-(3-fluoro-4- metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	435, 2
40 4		4-(3-(4-cloro-3- fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	439, 2
40 5		4-(3-(3-metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	417, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
40 6		4-(3-(3-cloro-4-fluorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	439, 2
40 7		4-(3-(4-fluorofenil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	391, 2
40 8		4-(3-(3-cloro-4-metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4- il)pirimidin-2-amina	451, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
40 9		<i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	477, 2
41 0		4-(3-(4-metoxifenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	415, 2
41 1		4-([1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	293, 1

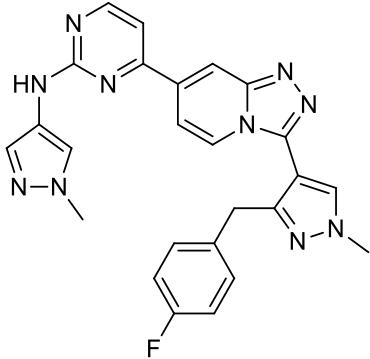
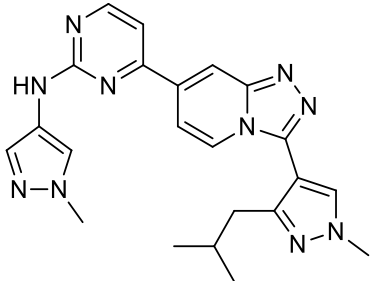
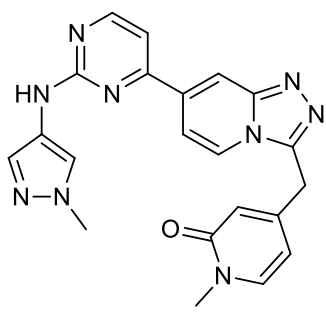
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
41 2		4-(3-(1-(3-fluorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	452, 9
41 3		4-(3-(3-(4-fluorofenil)-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	467, 0
41 4		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	363, 2
41 5		4-(3-(1-(4-fluorofenil)-3- metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	467, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
41 6		4-(3-(3-(3-fluorobenzil)- 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	481, 1
41 7		4-(3-(3-isopropil-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	415, 0
41 8		4-(3-(1-(3-fluorofenil)-5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	467, 0

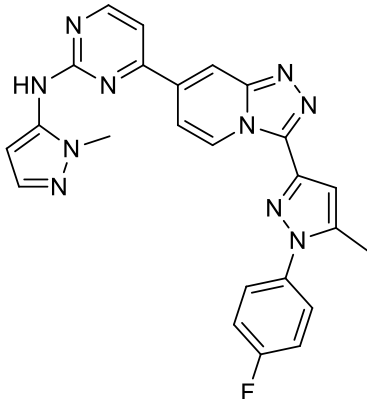
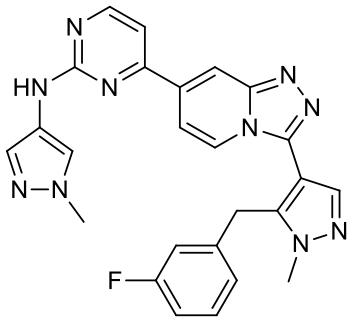
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
41 9		4-(3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	467, 0
42 0		4-(3-(5-(3-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	467, 0
42 1		4-(3-(5-(4-fluorobenzil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	481, 0

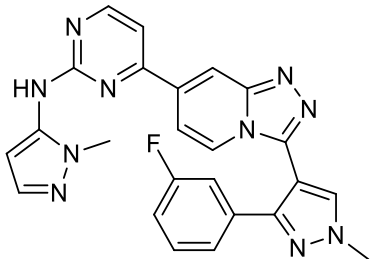
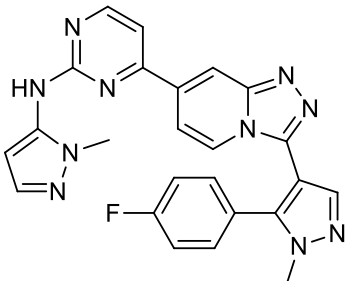
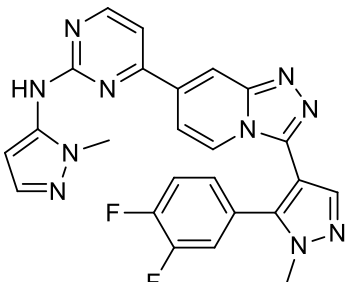
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
42 2		4-(3-(5-isobutil-1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	429, 0
42 3		4-(3-(1-(4-fluorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	452, 9
42 4		4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3- metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	467, 0
42 5		4-(3-(3-(3-fluorofenil)-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	467, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
42 6		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-(3-(1-metil-3-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	450, 0
42 7		4-(3-(3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	485, 1
42 8		4-(3-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	482, 9

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
42 9		4-(3-(3-(4-fluorobenzil)- 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	481, 0
43 0		4-(3-(3-isobutil-1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	429, 0
43 1		1-metil-4-((7-(2-((1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3- il)metil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	413, 9

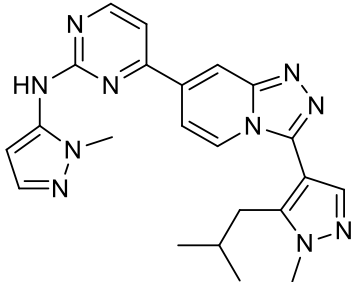
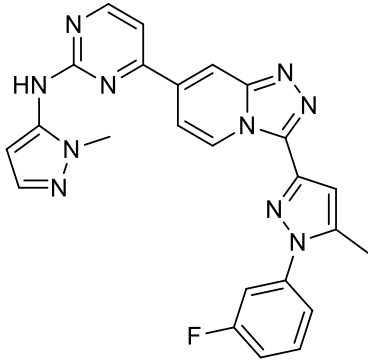
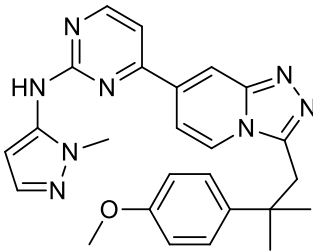
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
43 2		4-(3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 0
43 3		4-(3-(3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	485, 0
43 4		4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 0
43 5		1-metil-5-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	413, 9

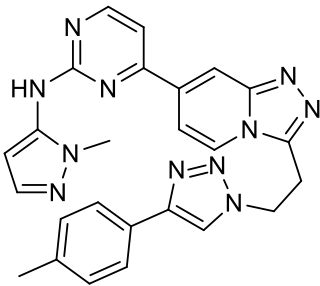
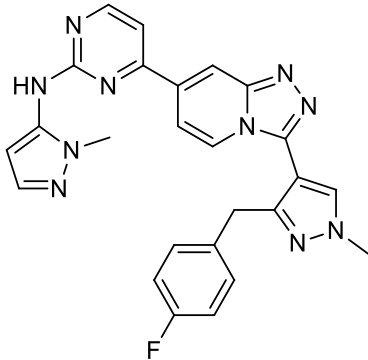
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
43 6		4-(3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	437, 0
43 7		4-(3-(5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)pirimidin-2-amina	481, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
43 8		4-(3-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	466, 9
43 9		4-(3-(5-(4-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 0
44 0		4-(3-(5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	484, 9

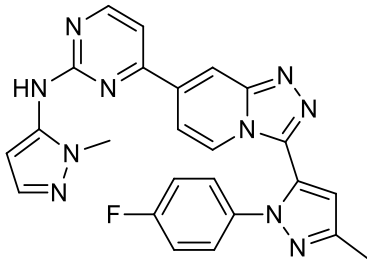
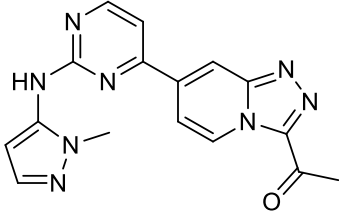
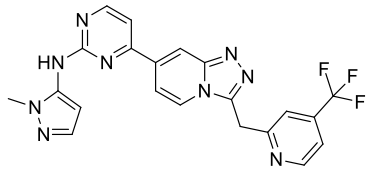
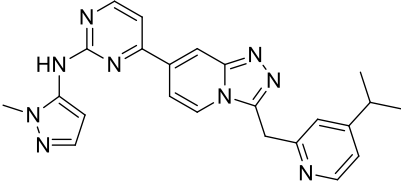
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
44 1		4-(3-(5-(3-fluorobenzil)- 1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	480, 9
44 2		4-(3-(5-(4-clorofenil)-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	483, 0
44 3		4-(3-(5-isopropil-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4- il)pirimidin-2-amina	415, 0
44 4		4-(3-(3-isobutil-1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	429, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
44 5		4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	521, 2
44 6		<i>N</i> -(4-fluorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)acetamida	443, 9
44 7		4-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	443, 0
44 8		4-(3-(5-(3-fluorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 0

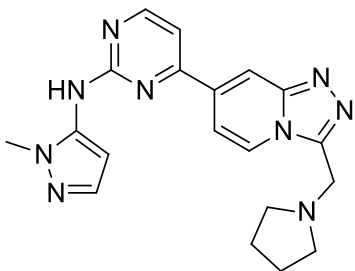
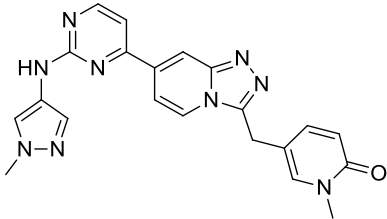
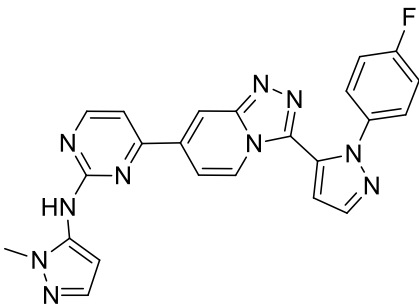
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
44 9		4-(3-(5-isobutil-1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	428, 9
45 0		4-(3-(1-(3-fluorofenil)-5- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	467, 0
45 1		4-(3-(2-(4-metoxifenil)- 2-metilpropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	455, 0

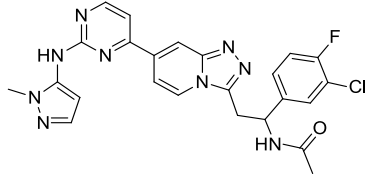
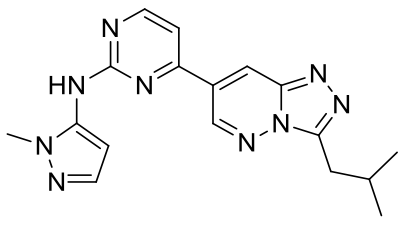
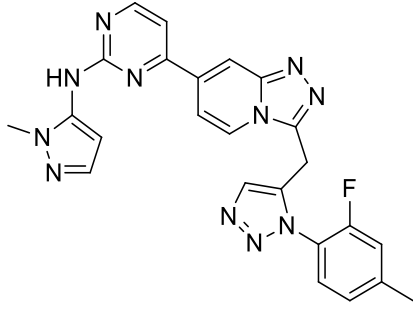
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
45 2		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(2-(4-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	478, 0
45 3		4-(3-(3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	481, 0

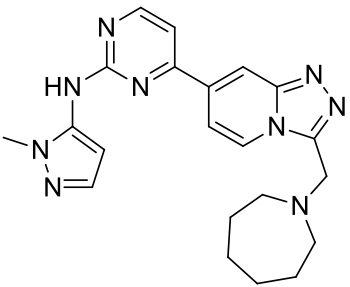
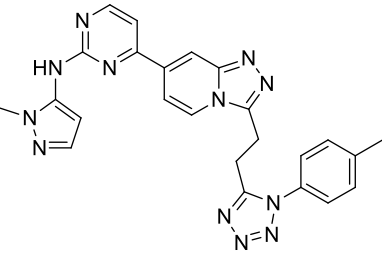
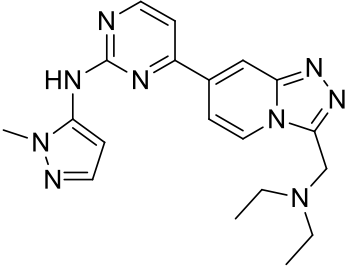
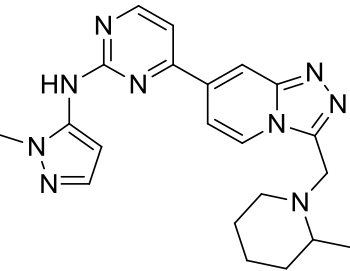
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
45 4		4-(3-(1-(4-fluorofenil)- 1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	453, 1
45 5		4-(3-(1-(3-clorofenil)-3- (trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	536, 9
45 6		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-(2-(5-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol-1-il)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	478, 0

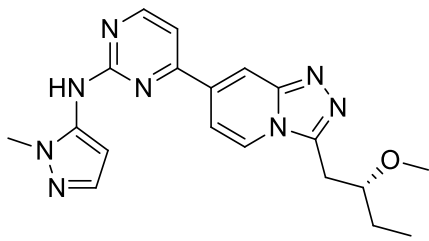
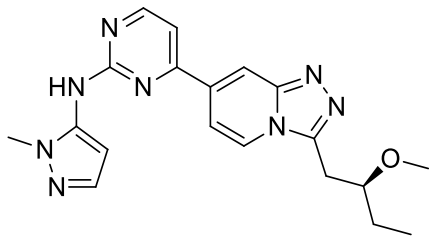
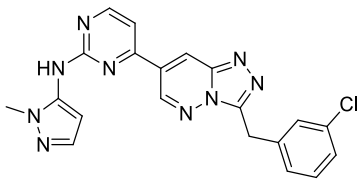
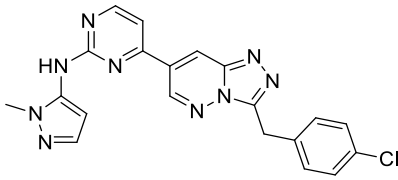
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
45 7		4-(3-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	467, 0
45 8		1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanona	334, 9
45 9		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	451, 9
46 0		4-(3-((4-isopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	426, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
46 1		4-(3-(2-(3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	478, 0
46 2		<i>N</i> -(2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)-1-feniletil)acetamida	454, 0
46 3		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	437, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
46 4		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	376, 0
46 5		1-metil-5-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	413, 9
46 6		4-(3-(1-(4-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	452, 9

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
46 7		<i>N</i> -(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etil)acetamida	506, 0
46 8		4-(3-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	349, 9
46 9		4-(3-((1-(2-fluoro-4-metilfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	482, 0

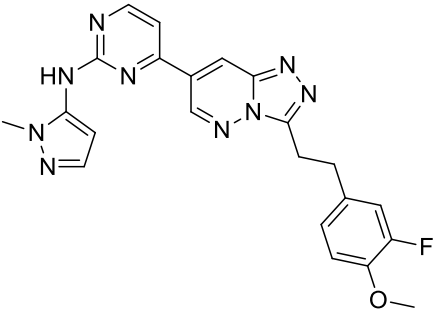
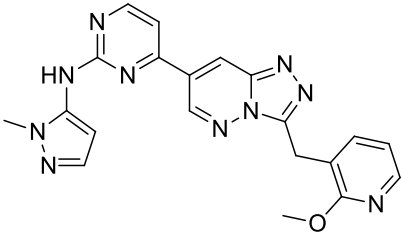
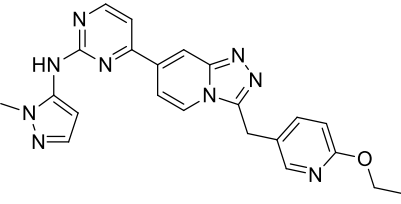
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
470		4-(3-(azepan-1-ilmetil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	403, 9
471		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-(2-(1-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> - tetrazol-5-il)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	479, 0
472		4-(3- ((dietilamino)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	377, 9
473		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol- 5-il)-4-(3-((2-metilpiperidin-1- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	404, 0

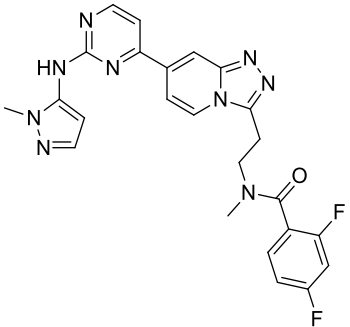
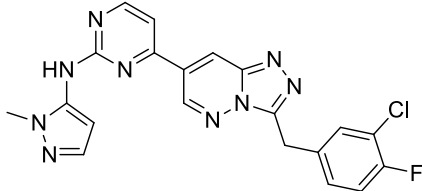
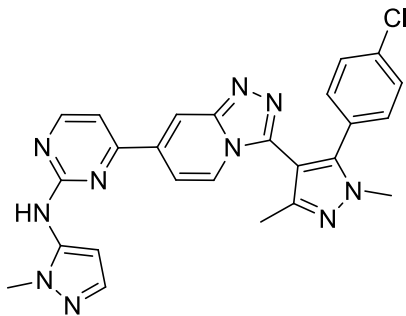
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
47 4		(R)-4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2
47 5		(S)-4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 2
47 6		4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	418, 1
47 7		4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	417, 8

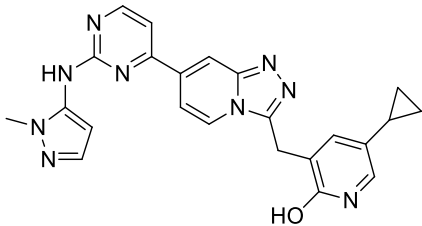
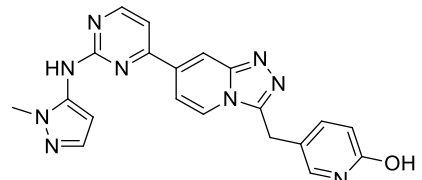
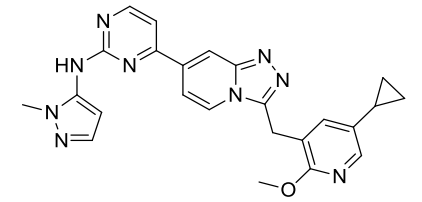
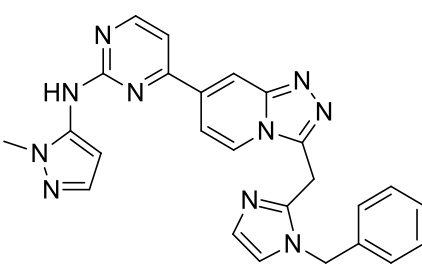
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
		il)pirimidin-2-amina	
47 8		4-(3-(3-clorofenetil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin- 7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	431, 9
47 9		4-(3-((4-ciclopropil-6- metilpiridin-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	437, 9
48 0		4-(3-((4-ciclopropil-3- fluoropiridin-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	441, 9
48 1		4-(3-((4-bromopiridin-2- il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	462, 1

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
48 2		4-(3-(5-(3-clorofenil)- 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	497, 0
48 3		4-(3-(3-fluoro-4- metoxibenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin- 7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	431, 9
48 4		4-(3-((4-metoxipiridin- 2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	413, 9
48 5		4-(3-(4-clorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol- 5-il)piridin-2-amina	417, 2
48 6		4-(3-(3-clorobenzil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol- 5-il)piridin-2-amina	417, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
48 7		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)piridin-2-amina	363, 2
48 8		4-(3-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	463, 1
48 9		4-(3-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	514, 9
49 0		3-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-3-il)metil)piridin-2-ol	400, 9

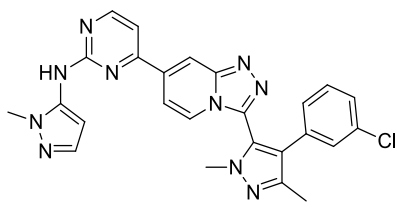
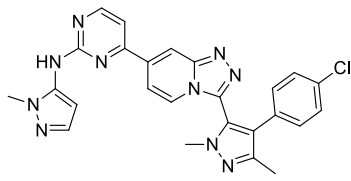
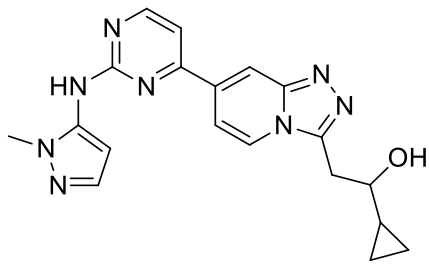
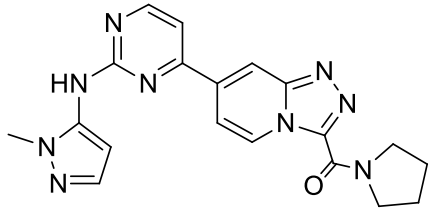
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
49 1		4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	446, 0
49 2		4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	414, 9
49 3		4-(3-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	427, 9

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
49 4		2,4-difluoro- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etil)benzamida	490, 0
49 5		4-(3-(3-cloro-4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	435, 9
49 6		4-(3-(5-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	496, 9

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
49 7		5-ciclopropil-3-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol	439, 9
49 8		5-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol	399, 9
49 9		4-(3-((5-ciclopropil-2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	454, 0
50 0		4-(3-((1-benzil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	463, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
50 1		4-(3-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	463, 9
50 2		4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	483, 1
50 3		4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	483, 0
50 4		4-(3-(4-(3-clorofenil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	483, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
50 5		1-ciclopropil-3-(7-(2- ((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3- il)propan-2-ol	391, 0
50 6		4-(3-(4-(3-clorofenil)-1- metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	483, 2
50 7		4-(3-(5-(3,4- difluorofenil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> - pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	498, 9
50 8		<i>N</i> -metil-7-(2-((1-metil- 1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridina-3- carboxamida	350, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
50 9		4-(3-(4-(3-clorofenil)- 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	496, 9
51 0		4-(3-(4-(4-clorofenil)- 1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	496, 9
51 1		1-ciclopropil-2-(7-(2- ((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3- il)etanol	376, 9
51 2		(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)amino)pirimidin-4- il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin- 3-il)(pirrolidin-1-il)metanona	390, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
51 3		4-(3-((1- etoxiciclobutil)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	404, 9
51 4		4-(3-(2-ciclopropil- 3,3,3-trifluoropropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	428, 9
51 5		4-(3-((6-cloro-4- metoxipiridin-2-il)metil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	447, 9
51 6		4-(3-(3-ciclopropil-2- metoxipropil)- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7- il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	405, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
51 7		4-(3-(2-(3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	427, 2
51 8		4-(3-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (Enantiomer 1)	405, 4
51 9		4-(3-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (Enantiomer 2)	405, 4
52 0		4-(3-((1-ciclopropil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	441, 4

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
52 1		4-(3-((3-ciclopropil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	413, 2
52 2		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-((4-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	441, 2
52 3		4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	419, 0
52 4		4-(3-(2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	457, 0

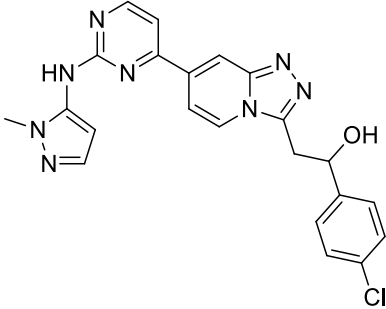
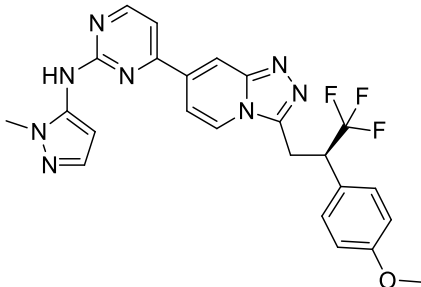
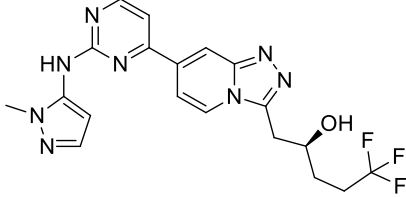
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
52 5		(S)-4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	428, 9
52 6		(R)-4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	428, 9
52 7		4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	428, 9
52 8		5,5,5-trifluoro-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pentan-2-ol	433, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
52 9		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	495, 0
53 0		1-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona	390, 2
53 1		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	419, 1
53 2		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	419, 1

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
53 3		4-(3-(2-ciclopropil-2-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	379, 0
53 4		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	447, 1
53 5		4-(3-((4-etoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	428, 0
53 6		4-(3-(2-ciclopentil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	457, 1
53 7		(<i>R</i>)-4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	393, 2

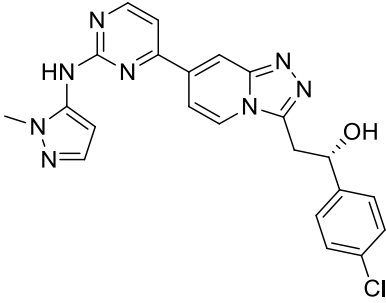
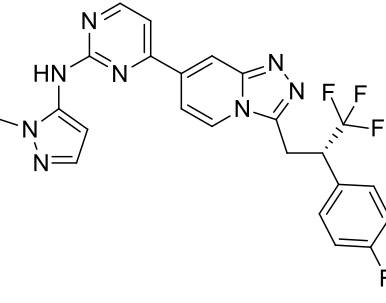
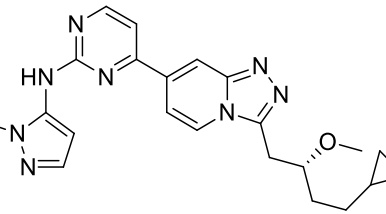
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
53 8		(S)-4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	393, 2
53 9		4-(3-(3-ciclopropil-2-fluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	393, 0
54 0		N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	482, 9
54 1		4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina	418, 0

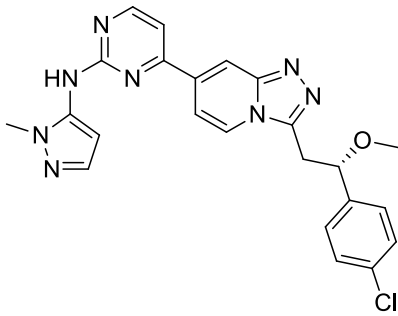
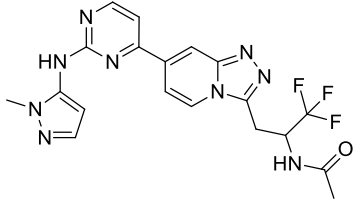
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
54 2		4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	460, 9
54 3		4-(3-((5-clorotiofen-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	422, 8
54 4		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	495, 2
54 5		(<i>R</i>)-5,5,5-trifluoro-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pentan-2-ol	433, 1

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
54 6		1-(4-clorofenil)-2-(7-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etanol	447, 1
54 7		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	495, 2
54 8		(<i>S</i>)-5,5,5-trifluoro-1-(7-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)pentan-2-ol	433, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
54 9		(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	447, 1
55 0		(R)-1-(4-clorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol	447, 1
55 1		(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	483, 1

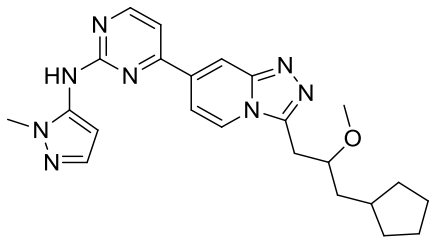
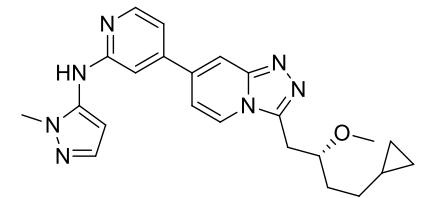
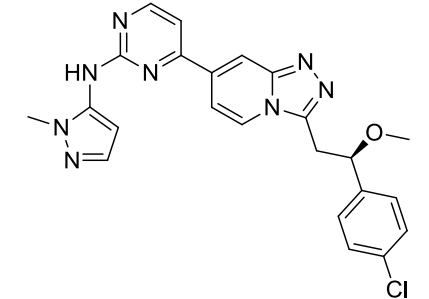
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
		il)pirimidin-2-amina	
55 2		<i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(2-(4-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	455, 2
55 3		4-(3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	466, 9
55 4		(<i>S</i>)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	419, 2
55 5		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7-il)pirimidin-2-amina	446, 4

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
55 6		(S)-1-(4-clorofenil)-2- (7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)amino)pirimidin-4-il)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3- il)etanol	447, 1
55 7		(S)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> - pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3- trifluoro-2-(4- fluorofenil)propil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)pirimidin-2-amina	483, 1
55 8		(<i>R</i>)-4-(3-(4-ciclopropil- 2-metoxibutil)- [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-7- il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5- il)pirimidin-2-amina	419, 2

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
55 9		(S)-4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	461, 2
56 0		N-(1,1,1-trifluoro-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-il)acetamida	445, 9

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
56 1		1-(4-metoxifenil)-2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etanol	442, 9
56 2		1-(4-metoxifenil)-2-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)etanona	440, 9
56 3		2-ciclopropil-1-(7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]piridin-3-il)propan-2-ol	390, 8

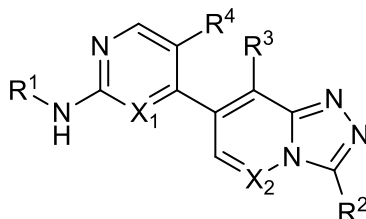
Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
56 4		(S)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	
56 5		N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>]piridazin-7-il)pirimidin-2-amina	459, 9
56 6		4-(3-((5-ciclopropiltiofen-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	428, 9
56 7		5-((7-(2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)tiofeno-2-carbonitrila	414, 0

Ex. #	Estrutura	Nome	MS (ACPI+) M+1 (tempo de retenção)
56 8		4-(3-(3-ciclopentil-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	432, 9
56 9		(<i>R</i>)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)piridin-2-amina	418, 2
57 0		(<i>R</i>)-4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)- <i>N</i> -(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)pirimidin-2-amina	461, 1

[0418] Será entendido que as modalidades enumeradas não se destinam a limitar a invenção a essas modalidades. Pelo contrário, a invenção pretende a cobrir todas as alternativas, modificações e equivalentes, que podem ser incluídas dentro do escopo da presente invenção tal como definido pelas reivindicações. Assim, a descrição anterior é considerada apenas como ilustrativa dos princípios da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser de Fórmula I:



I

ou um tautômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
em que:

X_1 é selecionado a partir de CH e N;

X_2 é selecionado a partir de CH e N;

R^1 é selecionado a partir de (a) C_1 - C_6 alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^a , NR^bR^c , oxo, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e um heterociclo de 3 a 7 membros; (b) C_3 - C_7 cicloalquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^a , CN e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio e OR^d ; (c) fenil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^a , CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio e OR^d ; (d) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 3 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^a , oxo, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio e OR^d ; (e) um heteroaril de 5 a 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^e , óxido, CN, C_3 - C_6 cicloalquil e C_1 - C_3

alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, oxo e OR^d ; e (f) um heterociclo bicíclico de 7 a 10 membros opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, OR^a , oxo, CN, C_3-C_6 cicloalquil e C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halogênio e OR^d ;

R^2 é selecionado a partir de (a) hidrogênio; (b) C_1-C_{12} alquil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (c) C_2-C_{12} alquenil opcionalmente substituído por um a oito grupos R^f ; (d) OR^g ; (e) C_3-C_7 cicloalquil opcionalmente substituído com um a seis grupos selecionados a partir de halogênio; OH; C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio, OH ou fenil opcionalmente substituído com halogênio; $C(=O)O(C_1-C_3 \text{ alquil})$, em que o alquil pode ser opcionalmente substituído com halogênio ou OH; e fenil opcionalmente substituído com halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído com um a quatro grupos selecionados a partir de halogênio, C_1-C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio, OH ou metoxi, e fenoxi opcionalmente substituído com halogênio, OH ou metoxi; (g) heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído com um a quatro grupos R^h ; (h) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído com um a quatro grupos R^i ; e (i) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído com um a quatro grupos R^h ;

R^3 é selecionado a partir de hidrogênio e halogênio;

R^4 é selecionado a partir de hidrogênio e halogênio;

cada R^a , R^b , R^c , R^d e R^e são independentemente selecionados a

partir de hidrogênio e C₁-C₆ alquil;

cada R^f é independentemente selecionado a partir de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j; (e) SR^k; (f) S(O)R^k; (g) S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído com um a três grupos R^p; (j) fenil opcionalmente substituído por um a quatro grupos R^q; (k) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um a três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, oxo e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com halogênio; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a três grupos R^s; (m) C₇-C₁₀ cicloalquil bicíclico opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com halogênio; (n) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heterociclil bicíclico pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com halogênio; (o) um heteroaril bicíclico de 9 a 10 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heteroaril bicíclico é substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, CN e C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com halogênio; e (p) adamantanil;

R^g é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₄ alquil, C₃-C₆ cicloalquil e fenil, em que o alquil, cicloalquil e fenil podem ser opcionalmente substituídos com halogênio;

cada R^h é selecionado a partir de halogênio; OH; C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por

um a três grupos selecionados a partir de halogênio, CN, metil e metoxi; C₁-C₃ alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; oxo; fenil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; fenoxi, em que o fenoxi é opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupo selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi;

cada Rⁱ é selecionado a partir de halogênio; OH; C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metoxi, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por um a três grupos selecionados a partir de halogênio, CN, metil e metoxi; C₁-C₃ alcoxi opcionalmente substituído por halogênio ou OH; fenil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; benzil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi; e um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N, O e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um a quatro grupos selecionados a partir de halogênio, OH, CN, metil e metoxi;

cada R^j é independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₄ alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil podem ser opcionalmente substituídos com halogênio;

cada R^k é independentemente selecionado a partir de C₁-C₄ alquil, C₅ cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^m e Rⁿ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁-C₂ alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído com oxo ou fenil substituído com halogênio, e em que o fenil pode ser substituído com

halogênio;

cada R^p é independentemente selecionado a partir de halogênio, OR^t , ciclopropil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^q é independentemente selecionado a partir de halogênio, CN, OR^u , SR^u , C_3 - C_6 cicloalquil opcionalmente substituído com halogênio, e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^s é independentemente selecionado a partir de halogênio, CN, OR^w , C_1 - C_3 alquil, C_3 - C_6 cicloalquil, fenil e benzil, em que o alquil, cicloalquil, fenil e benzil podem ser opcionalmente substituídos com um a três grupos selecionados a partir de halogênio e metil;

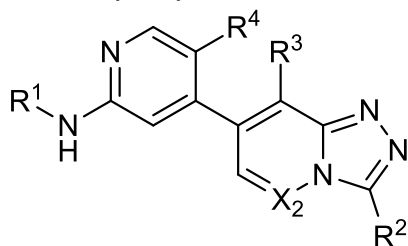
cada R^t é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^u é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído com halogênio; e

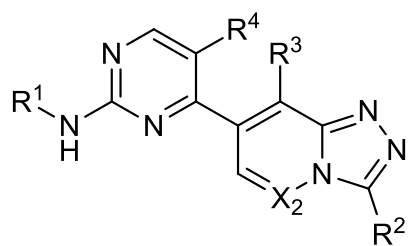
cada R^w é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X_1 ser CH e X_2 ser CH, X_1 ser CH e X_2 ser N, ou X_1 ser N e X_2 ser CH.

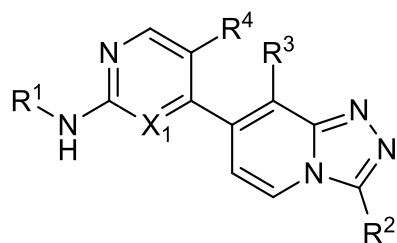
3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ter qualquer uma das estruturas de Fórmula II a IX:



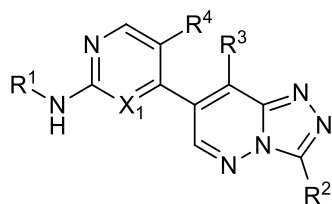
II;



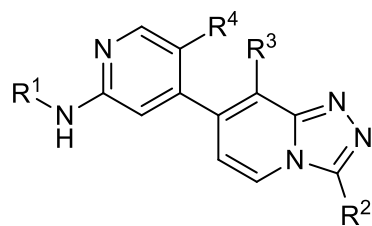
III;



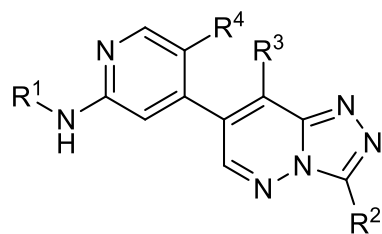
IV;



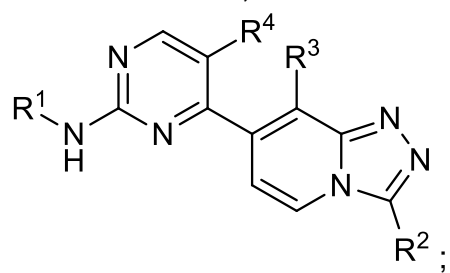
V;



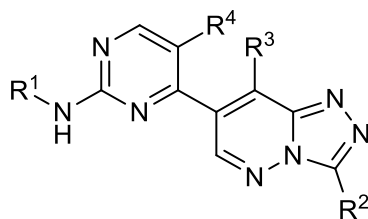
VI;



VII;



VIII;



IX.

4. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por:

R^3 ser hidrogênio e R^4 ser selecionado a partir de hidrogênio e halogênio, ou R^3 ser selecionado a partir de hidrogênio e halogênio e R^4 ser hidrogênio; ou

R^3 ser hidrogênio e R^4 ser selecionado a partir de hidrogênio e flúor, ou R^3 ser selecionado a partir de hidrogênio e flúor e R^4 ser hidrogênio.

5. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por:

(a) R^1 ser selecionado a partir de metil, etil, isopropil, *tert*-butil, isobutil, 2-hidroxietil, 1-hidroximetilpropil, 1-hidroxipropan-2-il, 2-metoxi-1-metil-etil, 2-hidroxipropil, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etil, acetil, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil, 2,2,2-trifluoro-1-hidroximetil-etil, 2-fluoro-1-metil-etil, 2-fluoro-1-fluorometil-etil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, ciclopropilmetil, 2-morfolin-4-il-etil, 2,2-difluoro-1-metil-etil, 4-fluorofenil, 3-cloro-4-fluorofenil, 4-cloro-3-fluorofenil, 2-*o*-tolil, 4-fluoro-2-metilfenil, 2-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-trifluorometilfenil, 4-ciano-2-fluorofenil, pirimidin-5-il, 4-metilpirimidin-5-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il, 3,5-dimetilisoxazol-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 4-cloropiridin-2-il, 2-metilpiridin-3-il, 2-metilpiridin-4-il, 2-etoxipiridin-4-il, 2-ciclopropilpiridin-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-etil-1*H*-pirazol-4-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 2-etil-2*H*-pirazol-3-il, 1-benzil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-pirazol-3-il, 2-isopropil-2*H*-pirazol-3-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 4-metiltiazol-2-il, 1-metil-1*H*-

[1,2,4]triazol-3-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il, 5-cloropirazin-2-il, tetrahidropiran-4-il, tetrahidro-2*H*-piran-4-il, tetrahidropiran-3-il, 2-metil-tetrahidropiran-4-il, 2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-il, 2-hidroximetiltetrahidropiran-4-il, 3-fluorotetrahidropiran-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il, tetrahidrofuran-3-il, ciclopentil, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclopentil, 4-hidroxiciclohexil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil e 4,4-difluorociclohexil; ou

(b) R¹ ser selecionado a partir de (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroximetil-propil, (1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil, tetrahidropiran-4-il, isopropil, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il; ou

(c) R¹ ser selecionado a partir de 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, tetrahidro-2*H*-piran-4-il, (S)-2-hidroxi-1-metil-etil, (S)-1-hidroximetil-propil e (1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil; ou

(d) R¹ ser selecionado a partir de 1-hidroxipropan-2-il, isopropil, 1-hidroxibutan-2-il, 1-ciclopropiletil, 1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il, 1,3-difluoropropan-2-il, 1-ciclopropil-2-hidroxietil, oxetan-3-ilmetil, 4-metoxibutan-2-il, 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il, 1-aminopropan-2-il, 3-hidroxiciclopentil, 3,3-difluorociclobutil, 3-hidroxiciclobutil, 2-cloro-4-fluorofenil, 4-fluoro-2-metilfenil, tetrahidropiran-4-il, 3-fluorotetrahidropiran-4-il, tetrahidrodioxotiopiran-4-il, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il, oxetan-3-il, tetrahidrofuran-3-il, 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-il, 2-metiltetrahidropiran-4-il, pirrolidin-3-il, azetidin-3-il, piperdin-3-il, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-il, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il, 1-metilpirazol-4-il, 2-metilpirimidin-4-il, 6-metilpirimidin-4-il, 6-metoxipirimidin-4-il, 2-metilpiridin-4-il, 1,3-dimetilpirazol-4-il, 2-metoxipiridin-4-il, 1-metilpirazol-3-il, 6-metoxipiridin-3-il, 2-etilpirimidin-4-il, 6-metilpiridin-2-il, 2-ciclopropilpirimidin-4-il, 5-fluoro-6-metilpiridin-2-il, 5-ciclopropil-1-metilpirazol-4-il, 5-bromo-2-metilpiridin-4-il, 1,5-dimetilpirazol-4-il, 1,3-dimetilpirazol-5-il, 4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-2-

il, 1-etil-3-metilpirazol-4-il, 5-etoxi-2-metilpiridin-4-il, 1-isopropilpirazol-4-il, 4-metilimidazol-5-il, 1-metilimidazol-5-il, 1-etilpirazol-4-il, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-4-il, 1-metil-4-cianopirazol-5-il, 3-metilpiridin-4-il, 1-etil-3-metilpirazol-5-il, 1-metilpirazol-5-il, 1,4-dimetilpirazol-5-il, 1-etilpirazol-5-il, 3-isopropil-1-metilpirazol-5-il, 3-metilpirazol-4-il, 3-etil-1-metilpirazol-4-il, 1,3,5-trimetilpirazol-4-il, 3,5-dimetilpirazol-4-il, 2-ciclopropil-5-metoxipiridin-4-il, 5-etil-1-metilpirazol-4-il, 4-(2-metoxipiridina 1-óxido), 5-metoxi-2-metilpiridin-4-il, 5-metil-1,3,4-oxadizol-2-il, 3-etil-1-metilpirazol-5-il, 1-(2-hidroxi-etil)-3-metilpirazol-4-il, 1-(2-hidroxi-etil)-5-metilpirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-4-il, 1-metil-3-(trifluorometil)pirazol-5-il, 1-metil-1,2,3-triazol-5-il, 2-metil-1,2,3-triazol-4-il, 1-metil-1,2,4-triazol-5-il, 2-metilpiridin-4-il, 1-(2-hidroxi-etil)pirazol-5-il, metil 4-picolinato, ácido 4-picolínico, 1-ciclopropil-5-metilpirazol-4-il, 1-ciclopropil-3-metilpirazol-4-il, 2,3-dimetilpiridin-4-il, 2,5-dimetilpiridin-4-il, 1,3,4-oxadizol-2-il, 3-metilpiridazin-4-il, piridazin-4-il, tetrazol-5-il, 1-metiltetrazol-5-il, 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopentapirazol-3-il, 3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il e 2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-5-il; ou

(e) R¹ ser selecionado a partir do grupo que consiste em 1-hidroxiopropan-2-il, isopropil, 1-ciclopropiletil, ciclopropilmetil, 4-hidroxiciclohexil, 1,1,1-trifluoropropan-2-il, 3-fluoropropil, tetrahydro-2*H*-piran-4-il, 3-fluorotetrahidropiran-4-il, 2-(hidroximetil)tetrahidropiran-4-il, (4-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)metil acetato, tetrahidrofuran-3-il, 3-metiloxetan-3-il, oxetany-3-ilmetil, 2-metoxietil, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 2-metilpirazol-3-il, 2,5-dimetilpirazol-3-il, 1,3-dimetilpirazol-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il.

6. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por:

R¹ ser selecionado a partir de (a) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído com OH; (b) heterocicli de 5 a 6 membros; e (c) heteroaril de 5 a 6

membros substituído com C₁-C₃ alquil;

R² ser selecionado a partir de (a) hidrogênio; (b) C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f; (c) C₄-C₅ alquenil substituído com fenil; (d) OR^g; (e) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído com um a quatro grupo selecionados de C₁-C₃ alquil opcionalmente substituído com halogênio, OH ou fenil; C(=O)O(C₁-C₃ alquil); e fenil substituído com halogênio; (f) fenil opcionalmente substituído com halogênio ou fenoxi substituído com halogênio ou metoxi; (g) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos R^h; (h) um heteroaril de 5 membros contendo dois heteroátomos selecionados a partir de N e O, em que o heteroaril é substituído com um a três grupos Rⁱ; e (i) um heterociclil bicíclico de 10 membros contendo um heteroátomo O;

cada R^f ser independentemente selecionado a partir de (a) halogênio; (b) CN; (c) oxo; (d) OR^j; (e) SR^k; (f) S(O)R^k; (g) S(O)₂R^k; (h) NR^mRⁿ; (i) C₃-C₆ cicloalquil opcionalmente substituído com um ou dois grupos R^p; (j) fenil opcionalmente substituído por um a três grupos R^q; (k) um heterociclil saturado ou parcialmente insaturado de 4 a 7 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N e O, em que o heterociclil pode ser opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados de oxo e C₁-C₃ alquil; (l) um heteroaril de 5 a 6 membros contendo um a quatro heteroátomos selecionados a partir de N e S, em que o heteroaril pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^s; (m) C₇ cicloalquil bicíclico; (n) um heterociclil bicíclico de 9 a 10 membros contendo dois heteroátomos O; (o) um heteroaril bicíclico de 9 membros contendo um ou dois heteroátomos N, e em que o heteroaril é substituído com um ou dois grupos selecionados a partir de halogênio, CN e metil; e (p) adamantanil

R^g ser fenil substituído com metoxi;

cada R^h ser selecionado a partir de C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com um a três grupos selecionados a partir de halogênio, oxo, ciclopropil e fenil opcionalmente substituído por dois grupos selecionados a partir de halogênio, CN e metoxi; oxo; fenil opcionalmente substituído com halogênio; fenoxi opcionalmente substituído com halogênio; e um heteroaril de 6 membros contendo um heteroátomo N, em que o heteroaril é substituído por dois grupos selecionados a partir de halogênio e metoxi;

cada R^i ser selecionado a partir de C_1 - C_4 alquil, fenil, benzil, e um heteroaril de 6 membros contendo um heteroátomo N, em que o alquil, fenil e benzil podem ser opcionalmente substituídos com halogênio;

cada R^j ser independentemente selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_4 alquil, ciclopropil e fenil, em que o alquil e fenil podem ser opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^k ser independentemente selecionado a partir de C_1 - C_4 alquil, C_5 cicloalquil, fenil e benzil, em que o fenil pode ser opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^m e R^n serem independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_2 alquil e fenil, em que o alquil pode ser substituído com oxo ou fenil substituído com halogênio, e em que o fenil pode ser substituído com halogênio;

cada R^p ser independentemente selecionado a partir de halogênio, OR^t , ciclopropil e C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído com halogênio;

cada R^q ser independentemente selecionado a partir de halogênio, metil, CN, CF_3 , metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio e C_3 - C_4 cicloalquil;

cada R^s ser independentemente selecionado a partir de halogênio, OH, CN, metoxi, etoxi, ciclopropil, benzil, C_1 - C_3 alquil opcionalmente substituído

com halogênio, e fenil opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados a partir de halogênio e metil; e

cada R^1 ser independentemente C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído com halogênio.

7. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 6, caracterizado por R^1 ser selecionado a partir de isopropil, 1-hidroxipropan-2-il, 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il, tetrahydro-2*H*-piran-4-il, 2-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il e 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il; em certas modalidades, R^1 é selecionado de 1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-1*H*-pirazol-4-il e tetrahydro-2*H*-piran-4-il.

8. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por R^2 ser selecionado a partir de hidrogênio, metil, etil, 2-metilbutil, 2,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2-etilbutil, 3-metilpentil, 2-metilpentil, isopentil, neopentil, isobutil, 3,3-dimetilbutil, butil, propil, trifluorometil, 4-metilpentil, 3-metilbutan-2-il, 2-fluorobutil, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutil, 3,3,3-trifluoro-2-metilpropil, 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil, 2-fluoro-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-(trifluorometil)propil, 1,1-difluoropropil, 3-fluoro-3-metilbutil, 2,2-difluoropropil, 2-(trifluorometil)butil, 3-fluoro-2-(fluorometil)propil, 2-ciano-2-metilpropil, 1-oxoetil, 1-hidroxi-3-metilbutil, 2-metoxi-3-metilbutil, 2-etoxibutil, fenoximetil, (4-fluorofenoxi)metil, 3-metoxi-2-metilpropil, 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil, 2-etoxi-3,3,3-trifluoropropil, 2-etoxietil, 1-(*tert*-butoxi)etil, 1-hidroxibutil, *tert*-butoximetil, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil, isopropoximetil, 2-metoxietil, isobutoximetil, 1-hidroxi-2-metilpropil, metoximetil, 2-hidroxi-2-metilpropil, 2-hidroxietil, 1-hidroxi-2-metilbutil, 1-metoxi-2-metilpropil, 2-metoxibutil, 2-hidroxi-3-metilbutil, 2-hidroxibutil, 2-metoxipropil, 3-hidroxi-2-metilpropil, 2-metoxi-2-metilpropil, 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(hidroxi)butil, 3,3,3-trifluoro-2-(hidroxi)propil, 2-(2-fluoroetoxi)propil, 2-(ciclopropilmetoxi)propil, 5,5,5-trifluoro-2-hidroxipentil, 5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil, (benziltio)metil, 2-

(metiltio)butil, 2-(metiltio)etil, 2-(metiltio)propil, (feniltio)etil, 2-(feniltio)etil, ((4-fluorofenil)tio)etil, ((2-fluorofenil)tio)etil, (isopropiltio)etil, (*tert*-butiltio)etil, (isobutiltio)etil, (ciclopentiltio)etil, (fenilsulfinil)etil, (fenilsulfonil)etil, 2-(fenilsulfonil)etil, (dimetilamino)etil, 2-((4-fluorofenil)amino)-2-oxoetil, (dietilamino)etil, 2-(2,4-difluoro-*N*-metilbenzamido)etil, (metilamino)oxometil, 2-acetamido-3,3,3-trifluoropropil, ciclohexil(hidroxil)etil, (1-metoxiciclobutil)etil, (1-metoxiciclopropil)etil, (1-(2-fluoroetoxi)ciclopropil)etil, [1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil, (1-etilciclobutil)etil, (1-(trifluorometil)ciclopropil)etil, (1-isopropilciclopropil)etil, (1-etilciclopropil)etil, (1-metilciclopropil)etil, (2,2-difluorociclopropil)etil, ciclopentilmetil, ciclohexilmetil, (1-(trifluorometil)ciclobutil)etil, ciclopropiletil, (4-metilciclohexil)etil, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, (3,3-difluorociclobutil)etil, 2-ciclopropil-2-metilpropil, 2-ciclopropilpropil, (4,4-difluorociclohexil)etil, (1-isobutoxiciclopropil)etil, (1-isopropoxiciclopropil)etil, 2-ciclopropil-2-metoxietil, 2-ciclopentiletil, 2-ciclohexiletil, 3-ciclopropil-2-hidroxipropil, 2-ciclopropil-2-hidroxietil, (1-etoxiciclobutil)etil, 2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-metoxipropil, 4-ciclopropil-2-metoxibutil, 2-ciclopropil-2-fluoroetil, 2-ciclopentil-3,3,3-trifluoropropil, 3-ciclopropil-2-fluoropropil, 2-ciclopropil-2-hidroxipropil, 3-ciclopentil-2-metoxipropil, benzil, 2-fluorobenzil, 2-clorobenzil, 2-metoxibenzil, 2-(trifluorometil)benzil, 2-metilbenzil, 3-bromobenzil, 3-clorobenzil, 3-fluorobenzil, 3-ciclopropilbenzil, 3-ciclobutilbenzil, 3-(trifluorometil)benzil, 3-metoxibenzil, 3-(difluorometoxi)benzil, 3-(trifluorometoxi)benzil, 3-cianobenzil, 4-clorobenzil, 4-fluorobenzil, 4-(trifluorometil)benzil, 4-metoxibenzil, 4-(difluorometoxi)benzil, 4-(metiltio)benzil, 4-metilbenzil, 4-(trifluorometoxi)benzil, 4-etoxibenzil, 2,3-difluorobenzil, 2,3-diclorobenzil, 2-fluoro-4-metoxibenzil, 2-cloro-4-fluorobenzil, 2,4-diclorobenzil, 2,4-difluorobenzil, 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil, 2,5-difluorobenzil, 2-cloro-6-fluorobenzil, 2,6-difluorobenzil, 3-fluoro-4-metoxibenzil, 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil, 3,4-difluorobenzil, 3-

cloro-4-fluorobenzil, 3-cloro-4-metoxibenzil, 3-cloro-5-fluorobenzil, 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil, 3,5-difluorobenzil, 3,5-difluorobenzil, 4-cloro-2-fluorobenzil, 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil, 4-cloro-3-fluorobenzil, 4-fluoro-3-metoxibenzil, 2,3-difluoro-4-metoxibenzil, 2,3,4-trifluorobenzil, 2,4,5-trifluorobenzil, 3,5-difluoro-4-metoxibenzil, 4-etoxi-2,3-difluorobenzil, (3-clorofenil)(hidroxi)metil, (4-clorofenil)(metoxi)metil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)propil, fenetil, 3-clorofenetil, 4-clorofenetil, 1-(4-clorofenil)etil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-metilpropil, 1-hidroxi-2-feniletil, 2-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-2-metilpropil, 1-metoxi-2-feniletil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxipropan-2-il, 1-(4-clorofenil)-2-metilpropil, 1-feniletil, 2-(4-clorofenil)propan-2-il, metoxi(fenil)metil, (4-clorofenil)difluorometil, 1-metoxi-1-feniletil, difluoro(3-fluoro-4-metoxifenil)metil, 3-fluoro-4-metoxifenetil, 2-amino-1-fenetil, 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroxi)etil, 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxi)etil, (dimetilamino)(4-fluorofenil)metil, 2-clorofenetil, 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil, 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil, 2-acetamido-2-feniletil, 2-acetamido-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil, 2-(4-clorofenil)-2-metoxietil, 2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil, 3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil, 2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil, 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil, fenil(piperidin-1-il)metil, (tetrahidropiran-2-il)metil, (tetrahidrofuran-2-il)metil, piperdin-1-ilmetil, (tetrahidropiran-4-il)metil, (tetrahidrofuran-3-il)metil, morfolinometil, (5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil, (6,6-dimetiltetrahidropiran-2-il)metil, (tetrahidropiran-3-il)metil, (3-etiloxetan-3-il)metil, (4-metoxifenil)(morfolino)metil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, pirrolidin-1-ilmetil, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil, azepan-1-ilmetil, (2-metilpiperidin-1-il)metil, pirrolidina-1-carbonil, (4,4-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil, (2-oxopirrolidin-1-il)metil, (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil, tiofen-2-ilmetil, piridin-3-ilmetil, pirimidin-2-ilmetil, pirimidin-5-ilmetil, piridin-4-ilmetil, tiazol-2-ilmetil, pirazin-2-ilmetil, piridin-

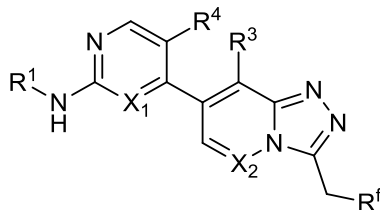
2-ilmetil, (1-metilpirazol-3-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)metil, (1-metilimidazol-2-il)metil, (1-benzilimidazol-2-il)metil, (1-(2-fluoro-4-metilfenil)-1,2,3-triazol-5-il)metil, (1-metilpirazol-4-il)(fenil)metil, (1-ciclopropil-3,5-dimetilpirazol-4-il)metil, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metil, (2-metoxipiridin-3-il)metil, (2-cloropiridin-3-il)metil, (2-hidroxipiridin-3-il)metil, (2-metilpiridin-3-il)metil, (3-cloropiridin-2-il)metil, (3-ciclopropilpirazol-1-il)metil, (4-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (4-metilpiridin-2-il)metil, (4-metiltiazol-2-il)metil, (4-isopropil-5-metiltiazol-2-il)metil, (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (4-isopropilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)metil, (4-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)metil, (4-bromopiridin-2-il)metil, (4-metoxipiridin-2-il)metil, (4-(trifluorometil)pirazol-1-il)metil, (4-etoxipiridin-2-il)metil, (5-bromopiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-3-il)metil, (5-fluoropiridin-3-il)metil, (5-ciclopropilpiridin-3-il)metil, (5-metilpiridin-3-il)metil, (5-cloropiridin-2-il)metil, (5-metiltiazol-2-il)metil, (5-ciclopropil-2-hidroxipiridin-3-il)metil, (5-ciclopropil-2-metoxipiridin-3-il)metil, (5-clorotiofen-2-il)metil, (5-ciclopropiltiofen-2-il)metil, (5-cianotiofen-2-il)metil, (6-cloropiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-2-il)metil, (6-isopropilpiridin-2-il)metil, (6-ciclopropilpiridin-2-il)metil, (6-metilpiridin-2-il)metil, (6-metoxipiridin-3-il)metil, (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil, (6-fenilpiridin-2-il)metil, (6-cloropiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-2-il)metil, (6-cianopiridin-2-il)metil, (6-etoxipiridin-3-il)metil, (6-hidroxipiridin-3-il)metil, (6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)metil, 2-(piridin-2-il)etil, 2-(piridin-3-il)etil, 2-(piridin-4-il)etil, 2-(4-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(5-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol-1-il)etil, 2-(3-metil-1-fenil-1,2,4-triazol-5-il)etil, 2-(1-(*p*-tolil)tetrazol-5-il)etil, 2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil, 2-(3-ciclopropilpirazol-1-il)etil, 2-(4-(trifluorometil)pirazol-1-il)etil, 2-(5-clorotiofen-2-il)-2-metoxietil, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil, (2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil, benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetil, (5-fluoroindol-3-il)metil, (6-fluoroindol-3-il)metil, (6-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)metil, adamantan-1-ilmetil, 3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il, but-1-en-1-il, 4-metoxifenoxi, 2-(2-fluoropropan-2-il)ciclopropil, ciclohexil,

2,2-dimetilciclopropil, 2-(etoxicarbonil)ciclopropil, 2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopropil, 2-(trifluorometil)ciclobutil, 2-metilciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclopropil, 1-(4-clorofenil)ciclobutil, 1-(4-clorofenil)ciclopentil, 2,2,3,3-tetrametilciclopropil, 2-fenilciclopropil, 2-benzilciclopropil, fenil, 2-clorofenil, 2-fluorofenil, 2-(4-metoxifenoxi)fenil, 3-clorofenil, 3-fluorofenil, 4-clorofenil, 2-cloro-4-fluorofenil, 2-(4-fluorofenoxi)fenil, 4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il, 1-(2-fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-3-il, 5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidin-3-il, (5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, piperidin-3-il, ((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-3-il, 1-(5-ciano-2-fluorobenzil)piperidin-3-il, 1-metil-5-oxo-3-fenilpirrolidin-2-il, 4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il, 4-(2-fluoro-6-metoxibenzoil)morfolin-2-il, 4-(2,6-difluorobenzoil)morfolin-2-il, 4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il, 4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-fenilpirrolidin-3-il, 1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, 4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il, morfolin-2-il, 1-fenil-1*H*-pirazol-5-il, 1-metil-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il, 3-fenil-1*H*-pirazol-4-il, 3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-metil-5-fenilisoxazol-4-il, 3-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isobutil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 1-(3-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il, 1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-3-il, 3-(3-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il, 4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il, 4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il, 5-

(3-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorobenzil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il, 5-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il, 1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il e isocroman-1-il.

9. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 6, caracterizado por R² ser C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído por um a sete grupos R^f.

10. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 6 ou 9, caracterizado por ter a estrutura de Fórmula X:



X.

11. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, 6 ou 9, caracterizado por R² ser C₁-C₆ alquil.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser:

4-(3-(4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(2-fluoro-6-metoxibenzil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(2-fluoro-6-metoxibenzil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-bromobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-ciclopropilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(4-(metiltio)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(*R*)-ciclohexil(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)metanol;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(tiofen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-benzil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(*S*)-3-metil-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)butan-1-ol;

4-(3-((benziltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-ciclobutilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1*S**,2*S**)-2-(2-fluoropropan-2-il)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(*R*)-4-(3-(2-fluorobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5-bromopiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-metoxiciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-metoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(2*S**,3*S**)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol;

(2*S**,3*R**)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol;

4-(3-((1-(2-fluoroetoxi)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-(4-metoxifenil)-3-(7-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol;

4-(3-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-etilciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-isopropilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,2-dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-etilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-etilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((1-metilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-cloro-5-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-difluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(3-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3,5-difluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2,3,4-trifluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(difluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3,4-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-etoxi-2,3-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3,5-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-diclorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(3-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,4-diclorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(3-metilpentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2,4,5-trifluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,4-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(difluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(metiltio)butil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(metiltio)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilpentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(metiltio)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-difluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(3,5-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(2,3-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(2-cloro-4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(2,4-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-fenetil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-((feniltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(feniltio)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(((4-fluorofenil)tio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(((2-fluorofenil)tio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(fenoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-fluorofenoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etoxi-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina;

4-(3-(5-(2,6-difluorofenoxi)-1-metilpiperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(fenil(piperidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(*S*)-*N*-(1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(*R*)-(3-clorofenil)(7-(2-((1-metil-1 *H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)metanol;

(*S*)-4-(3-(1-(*tert*-butoxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

2-(4-fluorofenil)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)propan-1-ol;

(*R*)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-2-feniletanol;

2-(4-fluorofenil)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)etanol;

(*R*)-1-(7-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-2-feniletanol;

(*R*)-4-(3-(1-metoxi-2-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-fluoro-4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(*R*)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-3-il)etanol;

4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-clorofenil)(metoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]piridazin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(5-cloro-2-fluorobenzil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1,5-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-7-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-((5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)metil)piperidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-fluoro-3-((3-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrila

4-(3-(1-fenil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

1-metil-4-fenil-5-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pirrolidin-2-ona;

4-(3-(4-(ciclopropilmetil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(2-fluoro-6-metoxifenil)(2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)morfolino)metanona;

(2,6-difluorofenil)(2-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)morfolino)metanona;

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2,2-difluorociclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-isopentil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(R)-3-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol;

(1R,2S)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol;

4-(3-benzil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-neopentil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(ciclopentilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(ciclohexilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((1-(trifluorometil)ciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((isopropiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopropiletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(terc-butoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)propan-2-ol;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((terc-butiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-metilciclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((isobutiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(ciclobutilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(ciclobutilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(isopropoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3,3-dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-(3-fluorofenil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(ciclohexilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-4-(3-(metoxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;
 4-(3-(2-fluoro-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((3,3-difluorociclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(4-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(isobutoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 2,2-dimetil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propanenitrila;
 4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahydrofuran-2-il)metil)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 (R)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-
 (trifluorometil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(isocroman-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-
 1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 isopropilpirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-
 1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 (S)-4-(3-(metoxi(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilciclopropil)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(4-clorofenil)propan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-clorofenil)difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-metoxi-1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-clorofenil)ciclopentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(Z)-4-(3-(3-metil-1-fenilbut-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-amino-1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(piridin-3-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(difluoro(3-fluoro-4-metoxifenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;

4-(3-(2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-clorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;

4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-isopropilpirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(piridin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(piridin-3-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(piridin-4-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-ciclohexil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-etil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1,1-difluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,2-dimetilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((dimetilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(morfolinometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(1R*,2R*)-etil 2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropanocarboxilato

2-((1R*,2R*)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)ciclopropil)propan-2-ol;

2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-ol;

2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(S)-ciclohexil(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metanol;

(1S,2S)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-1-ol;

(S)-2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol;

(S)-4-(3-(1-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(1-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-fluorobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-2-ol;

4-(3-((5-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5-fluoropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(2S*,3S*)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(pirimidin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(pirimidin-5-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

3-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((2-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((2-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-((5-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((5-metilpiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(S)-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-2-ol;

(E)-4-(3-(but-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-2-ol;

4-(3-(2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-2-metil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol;

4-(3-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-((5-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopropil-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-fenilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-(piridin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-neopentil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina

4-(3-(2-ciclopropilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina;

4-(3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-((6-cloropiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(piridin-4-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(S)-2-((4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-il)amino)propan-1-ol;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina;

4-(3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

6-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol;

6-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)picolinonitrila;

4-(3-(ciclopropilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)ciclobutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3-etiloxetan-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxi-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(tiazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((fenilsulfonil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((ciclopentiltio)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-isopropil-5-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(fenilsulfonil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((fenilsulfinil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((5-metiltiazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,2-difluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;
 4-(3-(2,3-dimetilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-
 2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina;
 3,3,4,4,4-pentafluoro-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-
 il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)butan-2-ol;
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)butil)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((4,4-difluorociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((1-isobutoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((5-fluoro-1H-indol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(2-ciclopropil-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-((6-fluoro-1H-indol-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(3-fluoro-2-(fluorometil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-
 N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 1,1,1-trifluoro-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-ol;
 4-(3-((1-isopropoxiciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-
 il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(2-(2-fluoroetoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-
 metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;
 4-(3-(2-(ciclopropilmetoxi)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-
 (1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,3-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-etilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina;

(S)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-isopropilciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina;

4-(3-((2-cloropiridin-3-il)metil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina;

4-(3-((4,4-difluorociclohexil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluoro-3-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopentiletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3R*,4S*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(4-metilpentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3R*,4S*)-4-fenilpirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metilbenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-butyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclohexiletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,5-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2,6-difluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(3-(2-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3S,4R)-1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-((6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(difluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-propil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(4-(trifluorometil)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-((3S,4R)-1-benzil-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3-metilbutan-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-fenil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(S)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

4-(3-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(4-metoxifenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(pirazin-2-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

3-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)benzonitrila;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-etoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

2-metil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-ol;

(R)-4-(3-(1-(terc-butoxi)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((dimetilamino)(4-fluorofenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-metoxifenil)(morfolino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1s,3s)-adamantan-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(3-clorofenil)(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metanol;

4-(3-(1-feniletil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1R*,2R*)-2-fenilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(4-fluorofenoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1R*,2S*)-2-benzilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1R*,2R*)-2-benzilciclopropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(morfolin-2-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3R*,4S*)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(2S*,3S*)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)piridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-1-o;

4-(3-(3-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

(R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-(7-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)etanol;

4-(3-((6-cloropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-(4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(2-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-cloro-3-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-cloro-4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-cloro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidin-2-amina

N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(3-(4-(trifluorometoxi)benzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-metoxifenoxi)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(4-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-isobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-(1-metil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-isobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

1-metil-4-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

4-(3-(3-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

1-metil-5-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-isobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(4-fluorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)acetamida;

4-(3-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-isobutil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(4-metoxifenil)-2-metilpropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-(4-fluorobenzil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanona;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-isopropilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(3-metil-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-1-feniletil)acetamida;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

1-metil-5-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-ona;

4-(3-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)acetamida

4-(3-isobutil-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina

4-(3-((1-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(azepan-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(1-(p-tolil)-1H-tetrazol-5-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((dietilamino)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((2-metilpiperidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-clorofenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-ciclopropil-3-fluoropiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-bromopiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(3-clorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-(2-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)piridin-2-amina;

4-(3-((1-metil-1H-pirazol-4-il)(fenil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

3-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-il)metil)piridin-2-ol;

4-(3-(3-fluoro-4-metoxifenetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-etoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

2,4-difluoro-N-metil-N-(2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etil)benzamida;

4-(3-(3-cloro-4-fluorobenzil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-ciclopropil-3-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol;

5-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)piridin-2-ol;

4-(3-((5-ciclopropil-2-metoxipiridin-3-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-benzil-1H-imidazol-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-amino-2-(3-cloro-4-fluorofenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

1-ciclopropil-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-ol;

4-(3-(4-(3-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(5-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-metil-7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridine-3-carboxamida;

4-(3-(4-(3-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-(4-clorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

1-ciclopropil-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;

4-(3-((1-etoxiciclobutil)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-ciclopropil-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4,4-dimetiltetrahidrofuran-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((1-ciclopropil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-((4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-metoxi-2-(4-metoxifenil)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopropil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

5,5,5-trifluoro-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pentan-2-ol;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

1-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)pirrolidin-2-ona;

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopropil-2-fluoroetil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((4-etoxipiridin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-ciclopentil-3,3,3-trifluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-metoxi-3-metilbutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(3-ciclopropil-2-fluoropropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5-clorotiofen-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(R)-5,5,5-trifluoro-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pentan-2-ol;

1-(4-clorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(S)-5,5,5-trifluoro-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)pentan-2-ol;

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(R)-1-(4-clorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-(2-(5-clorotiofen-2-il)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(5,5,5-trifluoro-2-metoxipentil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(S)-1-(4-clorofenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

(S)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-fluorofenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(S)-4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

N-(1,1,1-trifluoro-3-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-il)acetamida;

1-(4-metoxifenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanol;

1-(4-metoxifenil)-2-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)etanona;

2-ciclopropil-1-(7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)propan-2-ol;

(S)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina;

N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-(3,3,3-trifluoro-2-(4-metoxifenil)propil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il)pirimidin-2-amina;

4-(3-((5-ciclopropiltiofen-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

5-((7-(2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)metil)tiofene-2-carbonitrila;

4-(3-(3-ciclopentil-2-metoxipropil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

(R)-4-(3-(4-ciclopropil-2-metoxibutil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina; ou

(R)-4-(3-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-7-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e pelo menos um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

14. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para uso no tratamento de uma doença hiperproliferativa, em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em adenoma, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de cólon, carcinoma epidermal, carcinoma folicular, câncer do trato geniturinário, glioblastoma, doença de Hodgkin, cânceres de cabeça e pescoço, hepatoma, queratoacantoma, câncer renal, carcinoma de células grandes, leucemias, adenocarcinoma pulmonar, câncer de pulmão, distúrbios linfoides, câncer de pele melanoma e não melanoma, síndrome mielodisplásica, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer ovariano, carcinoma papilar, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer retal, sarcoma, carcinoma de células pequenas, câncer testicular, tetracarcinomas, câncer de tireoide, e carcinoma

indiferenciado; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer ovariano; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mieloide crônica, mieloma múltiplo e leucemia mieloide; ou

em que o composto é coadministrado com pelo menos um outro agente quimioterápico usado para tratar ou aliviar uma doença hiperproliferativa.

15. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença hiperproliferativa, em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em adenoma, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de cólon, carcinoma epidermal, carcinoma folicular, câncer do trato geniturinário, glioblastoma, doença de Hodgkin, cânceres de cabeça e pescoço, hepatoma, queratoacantoma, câncer renal, carcinoma de células grandes, leucemias, adenocarcinoma pulmonar, câncer de pulmão, distúrbios linfoides, câncer de pele melanoma e não melanoma, síndrome mielodisplásica, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer ovariano, carcinoma papilar, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer retal, sarcoma, carcinoma de células pequenas, câncer testicular, tetracarcinomas, câncer de tireoide, e carcinoma indiferenciado; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer ovariano; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crônica,

leucemia mieloide crônica, mieloma múltiplo e leucemia mieloide; ou

em que o composto é coadministrado com pelo menos um outro agente quimioterápico usado para tratar ou aliviar uma doença hiperproliferativa.

16. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por ser para uso em terapia; ou para uso no tratamento de uma doença hiperproliferativa, em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em adenoma, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de mama, câncer de cólon, carcinoma epidermal, carcinoma folicular, câncer do trato geniturinário, glioblastoma, doença de Hodgkin, cânceres de cabeça e pescoço, hepatoma, queratoacantoma, câncer renal, carcinoma de células grandes, leucemias, adenocarcinoma pulmonar, câncer de pulmão, distúrbios linfoides, câncer de pele melanoma e não melanoma, síndrome mielodisplásica, neuroblastoma, linfoma não Hodgkin, câncer ovariano, carcinoma papilar, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer retal, sarcoma, carcinoma de células pequenas, câncer testicular, tetracarcinomas, câncer de tireoide, e carcinoma indiferenciado; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em melanoma, câncer pancreático, câncer de tireoide, câncer colorretal, câncer de pulmão, câncer de mama e câncer ovariano; ou

em que a doença hiperproliferativa é selecionada a partir do grupo que consiste em leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crônica, leucemia mieloide crônica, mieloma múltiplo e leucemia mieloide; ou

em que o composto é coadministrado com pelo menos um outro agente quimioterápico usado para tratar ou aliviar uma doença hiperproliferativa.

17. MÉTODO IN VITRO DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DA PROTEÍNA QUINASE ERK, em uma célula, caracterizado por compreender tratar a célula com um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

18. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para uso no tratamento de uma doença inflamatória, em que a doença inflamatória é selecionada a partir de artrite, dor lombar, doença intestinal inflamatória e reumatismo.

19. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória, em que a doença inflamatória é selecionada a partir de artrite, dor lombar, doença intestinal inflamatória e reumatismo.

20. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado por ser para uso no tratamento de uma doença inflamatória, em que a doença inflamatória é selecionada a partir de artrite, dor lombar, doença intestinal inflamatória e reumatismo.